

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**BEVASİZUMAB KOMBİNASYONLU TEDAVİ ALMIŞ
OLAN METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ENDOGLİN (CD-105), TROMBOSPONDİN-
1 VE VEGFR-3'ÜN TEDAVİ SONUÇLARI İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. UĞUR COŞKUN

**ANKARA
2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**BEVASİZUMAB KOMBİNASYONLU TEDAVİ ALMIŞ
OLAN METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ENDOGLİN (CD-105), TROMBOSPONDİN-1
VE VEGFR-3'ÜN TEDAVİ SONUÇLARI İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. UĞUR COŞKUN

**ANKARA
2010**

TEŞEKKÜR

Onkoloji camiasına katılmamda ve bu süreçteki çalışmalarımda benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen başta sevgili hocam Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER olmak üzere, Prof. Dr. Aytuğ ÜNER, Prof. Dr. Deniz YAMAÇ, Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ ve Prof. Dr. Nazan GÜNEL hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Prof. Dr. Uğur COŞKUN hocama,

Bana olan destek ve güvenlerine binaen öğretim elemanı olarak beraber çalışma imkanı verdikleri için tekrar emeği geçen tüm hocalarıma,

Klinikte beraber çalıştığım onkoloji yan dal asistan arkadaşlarım, kemoterapi ve servis hemşireleri, yardımcı sağlık personeli, çalışma sekreterlerimiz ve hastalarımıza,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Özlem ERDEM, Dr. Tolga BAĞLAN ve patoloji çalışanlarına,

Sabır ve değerli katkılarından dolayı sevgili eşim, oğlum ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ramazan YILDIZ
Baba Adı	Hüseyin
Doğum Yeri/Tarihi	Malatya/04.08.1973
Diploma Tarihi/Diploma No	30.06.1998 / 98-092-082
Mezun Olduğu fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	İç Hastalıkları/Tıbbi Onkoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 7 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Bevasizumab kombinasyonlu tedavi almış olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda endoglin (CD105), trombospondin-1 ve VEGFR-3'ün tedavi sonuçları ile olan ilişkisi

JÜRİ KARARI: Başarılı

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof.Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
BAŞKAN

Prof. Dr. Uğur COŞKUN
ÜYE/Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ
ÜYE

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Teşekkür	i
Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	v
Şekiller, Resimler ve Tablolar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji ve Moleküler Biyoloji	4
2.1.3. Evreleme ve Prognostik Faktörler	5
2.1.4. Tedavi	6
2.1.4.1. Cerrahi Tedavi	8
2.1.4.2. Medikal Tedavi	8
2.1.4.2.a. Adjuvan Tedavi	11
2.1.4.2.b. Metastatik Hastalıkta Tedavi	15
2.2. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ	17
2.3. BEVASİZUMAB	18
2.4. ENDOGLİN (CD105)	19
2.5. TROMBOSPONDİN	19
3. HASTALAR ve YÖNTEM	21
3.1. Hasta Grubu Seçimi	21

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme Metodu	22
3.3. İstatistiksel Yöntemler	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZET	69
9. SUMMARY	71
10. EKLER	73

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
FLOX	: Okzalipatin, bolus fluorourasil ve lökovorin
FOLFIRI	: İrinotekan, infüzyonel fluorourasil ve lökovorin
FOLFOX4	: Okzalipatin, infüzyonel fluorourasil ve lökovorin
FU/LV	: Fluorourasil/lökovorin
IFL	: İrinotekan, bolus fluorourasil ve lökovorin
IROX	: İrinotekan ve okzalipatin
KRK	: Kolorektal kanser
MKRR	: Metastatik kolorektal kanser
MOF	: Semustin, vinkristin, ve 5-fluorourasil
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör-nod-metastaz
TSP-1	: Trombospondin-1
UFT	: Tegafur-urasil
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGFR-3	: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 3
XELOX	: Okzalipatin ve kapesitabin

GRAFİKLER , RESİMLER ve TABLOLAR

Grafik 1 : Yıllara göre en sık görülen kanserler, Erkek, Türkiye

Grafik 2 : Yıllara göre en sık görülen kanserler, Kadın, Türkiye

Grafik 3 : Tüm hastalarda PFS

Grafik 4 : Tüm hastalarda OS

Grafik 5 : Kemoterapi basamağına göre PFS

Grafik 6 : Kemoterapi basamağına göre OS

Grafik 7 : CD105 durumuna göre PFS

Grafik 8 : CD105 durumuna göre OS

Grafik 9 : TSP-1 durumuna göre PFS

Grafik 10: TSP-1 durumuna göre OS

Grafik 11: VEGFR-3 durumuna göre PFS

Grafik 12: VEGFR-3 durumuna göre OS

Resim 1 : CD105 (endoglin) ekspresyonu

Resim 2 : TSP-1 ekspresyonu

Resim 3 : VEGFR-3 ekspresyonu

Tablo 1 : Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi

Tablo 2 : Bevasizumab'ın birlikte verildiği kemoterapi rejimleri

Tablo 3 : Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4 : Kemoterapi basamağı, CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 durumuna göre tedavi cevabı

Tablo 5 : Bevasizumab kombinasyon kemoterapi rejimlerine bağlı görülen yan etkiler

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) cilt kanserleri haricindeki dördüncü en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler içinde ise ikinci sıklıkta yer alır (1). Son 12 yılda yeni sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik ajanların geliştirilmesiyle KRK tedavisinde belirgin gelişmeler olmuştur. KRK'de yeni geliştirilen tedavi ajanlarından olan irinotekan, kapesitabin, okzaliptatin, bevasizumab, setuksimab ve panitumumab gibi ajanların kombinasyonu ile daha etkili rejimler belirlenerek ortanca sağkalımın 24 ayların üzerine çıktığı sonuçların elde edilmesi sağlanmıştır (2).

KRK'lerde önemli prognostik faktörlerin başında tümör invazyonunun derinliği ve lenf bezi metastazı yer almaktadır. Anjiyogenez ve lenfanjiyogenez kanser gelişiminde ve metastazların ortaya çıkmasında rol oynar (3,4). Kanser hücrelerinin lenf bezlerine ve dolaşım yoluyla uzak metastaz bölgelerine yayılmasına katkıda bulunur. Anjiyogenez ve lenfanjiyogenezin yaygınlığını belirlemede yardımcı olabilecek olan belirteçler hastalığın gidişatı ve tedavi süreci ile ilgili bilgiler edinmemize katkı sağlayabilir. CD105 (Endoglin), trombospondin-1 (TSP-1) ve vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 3 (VEGFR-3) anjiyogenez ve lenfanjiyogenezin yaygınlığını belirlemede katkı sağlamaktadır (5-7).

Kanser tedavisi pahalı ve zor bir süreçtir. Hangi hastaya nasıl bir tedavinin verilmesi gerektiği iyi planlanmalıdır. Uygun ilaç seçimi ile hastaya daha faydalı,

yan etkisi az bir tedavi protokolü belirlenebilir. Metastatik kolorektal kanser (MKRK) tedavisinde etkinliği ortaya konulmuş olan ve rutin kullanıma giren anti-anjiyojenik bir ajan olan bevasizumabın (8) hangi hastalarda daha etkili olduğunu ortaya koymaya yönelik yapılacak olan çalışmalar önem arz etmektedir. Bu çalışmamızda bevasizumab kombinasyon kemoterapisi almış olan hastalarda CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 gibi belirteçlerin ekspresyonununun tedavi cevabı ve sağkalım analizleri ile olan ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

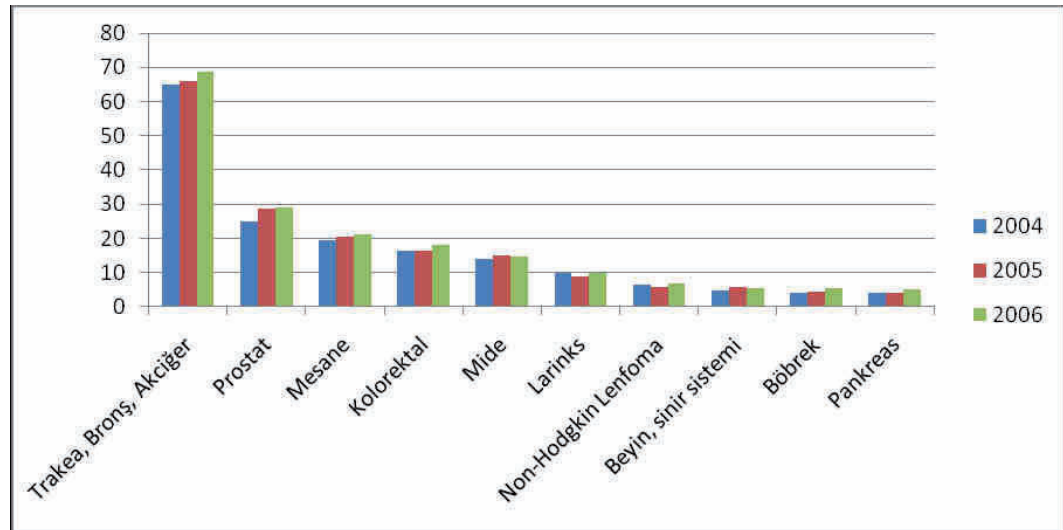
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Epidemiyoloji

Kayıt verilerinin düzenli tutulduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında 148,810 yeni KRK olgusuna tanı konulacağı ve 49,960 kişinin bu hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 8 ilimizin nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri verileri esas alınarak yapılan değerlendirmede 2004-2006 yılları KRK insidansı erkeklerde 17/100.000 ve kadınlarda 13/100.000 olarak bildirilmiştir (Grafik 1 ve Grafik 2). Tüm kanserler içinde KRK'ler erkeklerde %7'lik ve kadınlarda %7,9'luk bir orana sahiptirler (9).

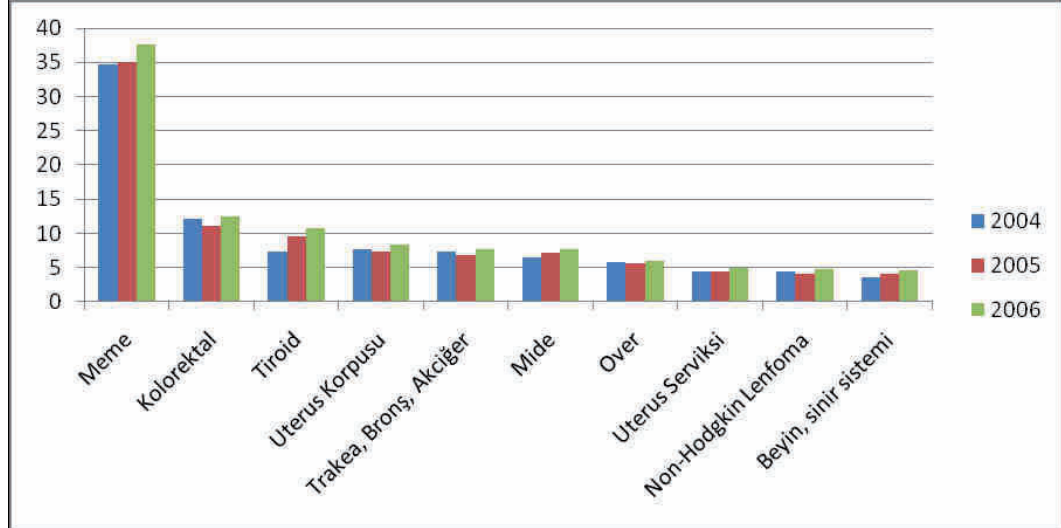
Grafik 1. Yıllara göre en sık görülen kanserler YSH*, Erkek, Türkiye



*Yüz binde, Dünya Standart Nüfusu

(Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı sitesinden alınmıştır)

Grafik 2. Yıllara göre en sık görülen kanserler YSH*, Kadın, Türkiye



*Yüz binde, Dünya Standart Nüfusu

(Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı sitesinden alınmıştır)

2.1.2. Etiyoloji ve Moleküler Biyoloji

Normal KRK mukozasının kansere dönüşmesinde genetik ve çevresel faktörler gibi birçok faktör sorumludur (10). Başlıca önemli olan faktörleri şöylece sıralayabiliriz:

Polipler: Malign potansiyeli olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılırlar. Malign potansiyeli olmayanlar hiperplastik polipler, mukozal retansiyon polipleri, hamartomatöz (juvenil polipler), lenfoid kalıntılar ve inflamatuvar poliplerden oluşur. Adenomatöz polipler malign potansiyele sahip olup tübüler, tübülovillöz veya vilöz adenomlar olarak sınıflandırılırlar. Vilöz histopatoloji hakimiyeti olan, yüksek dereceli displazi gösteren ve 1 cm'den büyük polipler yüksek KRK riskine sahiptir (11).

Diyet: Kalorisi fazla ve yüksek oranda yağ içeren, liften fakir beslenme diyeti artmış KRK riskine sahiptir (12). Bazı çalışmalarda yüksek kalsiyum alımı, vitamin D desteği ve aspirin kullanımının polip oluşumunu azalttığı ve kanser riskini düşürdüğü bildirilmiştir (13,14). Postmenapozal östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda KRK oluşma riskinin almayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (15).

KRK insidansını artıran diğer faktörler itibariyle değerlendirildiğinde inflamatuvar barsak hastalıklarından, ülseratif kolit ve chron hastalığı önemli bir yer tutmaktadır (16). 20 yıldan fazla sigara içimi büyük adenomların oluşma riskini 2,5 kat artırmakta ve buda KRK gelişme riskini artırmaktadır (17).

2.1.3. Evreleme ve Prognostik Faktörler

KRK'li hastalarda en önemli prognostik faktör patolojik evredir. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından tanımlanan tümörün bağırsak duvarına olan yayılım derinliği, bölgesel lenf bezleri tutulum miktarı ve uzak metastaz varlığı üzerine kurulu olan tümör-nod-metastaz (TNM) sistemi en sık kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 1). Tümör yayılımının derinliği T evresi olarak tanımlanır ve T1 (submukozaya yayılım), T2 (muskularis propriyaya yayılım), T3 (subserozaya yayılım) ve T4 (seroza veya komşu yapılara yayılım) olarak tanımlanmaktadır. Çevre lenf bezlerinin patolojik evrelemesi de N0 (lenf bezi tutulumu olmaması), N1 (1-3 lenf bezi tutulumu) ve N2 (≥ 4 lenf bezi tutulumu) olarak tanımlanmaktadır. Çıkarılan tümör materyalinde 12 ve daha fazla lenf bezinin tanımlanması önerilmektedir (2). Yetersiz lenf bezi çıkarılması

veya yetersiz patolojik değerlendirme adjuvan tedavi planlanmasında yanlışlıklara sebep olabilir.

Rezeke edilebilen KRK'li hastalarda tümör nüks riskini artıran diğer önemli patolojik ve klinik özellikler ise kötü histolojik diferansiyasyon, lenfovasküler yayılım, perinöral yayılım, T4 tümör penetrasyonu, bağırsak perforasyonu, bağırsak tıkanıklığı ve cerrahi öncesi karsinoembriyogenik antijen artışıdır (18-22). Kolon kanserinin moleküler özellikleri de prognozla ilgili bilgi sağlayabilir. Herediter nonpolipozis kolon kanserli (HNPCC) hastaların tümörlerindeki mikrosatelit instabilite buna örnek gösterilebilir. Yüksek oranda mikrosatelit instabiliteye sahip tümörü olanların prognozu mikrosatelit stabil olan hastalara göre daha iyidir (23,24). Kromozom 18q'daki heterozigot kaybı kolon kanserli hastaların yaklaşık %50'inde bildirilmiştir ve bu da kötü prognozla ilişkilidir ve tümör supresör geni olarak varsayılan "deleted in colon cancer" (DCC)'in muhtemel kaybı nedeniyledir (25,26).

2.1.4. Tedavi

KRK'de tedavi hastalığın evresine ve hastanın klinik tablosuna göre belirlenir. Lokalize KRK'li hastalarda cerrahi birincil tedavi olarak kalmaya devam etmektedir. Medikal tedavi ise cerrahi sonrası mikrometastazları eradike etmek amacıyla adjuvan olarak veya metastatik hastalıkta palyasyon tedavisi olarak verilmektedir.

Tablo 1. Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi (2)

Primer tümör (T)		
T _x	Primer tümör değerlendirilememekte	
T _{is}	Karsinoma in situ	
T ₁	Tümör submukozaya ulaşmış	
T ₂	Tümör muskularis propriyaya ulaşmış	
T ₄	Tümör muskularis propriyanın içinden subserozaya ulaşmış	
Bölgesel lenf bezi (N)		
N _x	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte	
N ₀	Lenf bezi metastazı yok	
N ₁	1-3 bölgesel lenf bezi metastazı	
N ₂	≥4 bölgesel lenf bezinde metastaz	
Uzak metastaz (M)		
M _x	Uzak metastaz varlığı veya yokluğunun belirlenememesi	
M ₀	Uzak metastazın olmaması	
M ₁	Uzak metastaz tespit edilmesi	
Evre gruplaması ve 5-yıllık sağkalım		
Evre	TNM sınıflaması	5-yıllık sağkalım
I	T ₁₋₂ , N ₀ , M ₀	> %90
IIA	T ₃ , N ₀ , M ₀	%80-%85

IIB	T ₄ , N ₀ , M ₀	%70-%80
IIIA	T ₁₋₂ , N ₁ , M ₀	%65-%80
IIIB	T ₃₋₄ , N ₁ , M ₀	%50-%65
IIIC	T ₁₋₄ , N ₂ , M ₀	%25-%50
IV	T ₁₋₄ , N ₀₋₂ , M ₁	%5-%8

2.1.4.1. Cerrahi Tedavi

KRK'ler için tek kabul edilebilir küratif tedavi yöntemidir. Tümörün geniş cerrahi sınırlarla ve bölgesel lenf bezleri ile beraber çıkarılması gerekir. Cerrahi teknikle ilgili bazı özellikler de kötü prognozla ilişkilidir. Yetersiz sayıdaki lenf bezlerinin incelenmesi hem nod-pozitif hem de nod-negatif hastalarda artmış mortaliteye bağlanmaktadır (27-29).

2.1.4.2. Medikal Tedavi

Cerrahi tedavi sonrası nüks oranını önlemek veya azaltmak veya ilerlemiş hastalıkta palyasyonu sağlamak için kemoterapi ajanları uygulanmaktadır. KRK'li hastalarda 1995'e kadar kullanılan tek etkili kemoterapötik ajan 5-fluorourasil (5-FU) idi. Bu yıldan sonra yeni ajanlar geliştirilmiş ve kombine kemoterapi rejimleri kullanılmaya başlanmıştır. İrinotekan ve okzaliptatin'den sonra hedefe yönelik ajanların da tedaviye girmesiyle sağ kalım avantajı sağlanmıştır. Kullanılmakta olan başlıca kemoterapötik ilaçlar şunlardır:

Fluoropirimidinler: KRK'de tedavide temel ajan 5-FU'dur. Bu ajan nükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan timidilat sentazı inhibe ederek

etkisini gösterir (30). 5-FU genellikle fluorourasilin timidilat sentaza bağlanmasını stabilize ederek DNA sentezini artıran ve indirgenmiş bir folik asit türevi olan lökovorin (LV) ile birlikte verilir (31). Başlıca yan etkileri nötropeni, diyare ve stomatittir. İnfüzyonel 5-FU uygulamasıyla hematolojik toksisite daha az görülmekte fakat el-ayak sendromu sıklığı artmaktadır (32).

Kapesitabin: 5-FU'un oral olarak kullanılan bir ön ilacıdır ve emiliminden sonra enzimatik olarak 5-FU'ya dönüştürülür. MKRK'li hastaların birinci basamak tedavisinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kapesitabinin bolus fluorourasil ve lökovorin (Mayo klinik şeması)'e eşit etkinlikte olduğu bulunmuştur. Kapesitabinin toksisite profili infüzyonel 5-FU'nunkine benzerdir (33,34).

Tegafur-urasil (UFT): KRK'de hem metastatik hem de adjuvan tedavide intravenöz fluorourasil ve lökoverine benzer cevap oranları ve ortanca sağ kalım sonuçları göstermiş olan bir diğer oral ajandır. Yan etki profilide infüzyonel tedavi ile benzerdir (35-37).

İrinotekan: İrinotekan doğal alkaloid kamptotekinlerin yarısentetik bir derivativesi olup replikasyon sırasında DNA çift sarmalının açılıp geriye dönüşümlü olarak tek iplikçili bölgelerin oluşmasını sağlayan topoizomeras I enzimini inhibe ederek hücre büyümesini durdurur. Bu bölgelerin onarılmaması durumunda hücre ölümü gözlenir. İrinotekan, hepatik karboksil esteraz etkisi ile SN-38 olarak bilinen aktif bir metabolite dönüşür. Başlıca yan etkileri diyare, bulantı, kusma, kemik iliğinin baskılanması ve alopesidir (38,39).

Okzaliptatin: DNA molekülünün içinde ve DNA molekülleri arasında çapraz bağlar oluşturarak DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu inhibe ederek hücre ölümüne sebep olur. In vitro ve klinik çalışmalarda, 5-FU ile sinerjistik etki oluşturduğu gösterilmiştir (40,41). Bu etki timidilat sentaz enziminin azalmasını kontrol ederek 5-FU'un etkisini artırılmasıyla olabilir. Okzaliptatin'in yan etkileri diğer platinlerden farklı olup, en sık soğukta daha da belirginleşen el, ayak ve perinöral bölgelerde hissizlik ya da karıncalanmaya sebep olmasıdır (42,43).

Epidermal büyüme faktör reseptörü inhibitörleri: Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) bir transmembran glikoproteini olup sinyal yollarıyla etkileşerek hücre büyüme, proliferasyon ve programlı hücre ölümünü etkiler. EGFR birçok dokunun kanserinde, kolon, akciğer, meme, baş ve boyun gibi, eksprese olmaktadır. KRK'de EGFR ekspresyonu %80'lere varmaktadır ve EGFR eksprese eden tümörler kötü prognoza sahiptir (44-46). Bu gruptaki ajanlardan en önemlilerinden biri olan setuksimab, bir insan ya da fare şimerik antikoru olup EGFR'ye bağlanmaktadır. Bunun sonucunda, diğer ligandların reseptöre bağlanması yarışmalı olarak inhibe olur ve sonuç olarak hücre büyümesi engellenir ve apoptos gerçekleşir. Monoterapi olarak aktivite gösterebilen setuksimab'ın irinotekan ile hem irinotekan duyarlı hem de dirençli tümör hücrelerinde sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür. Önemli yan etkileri, akne tarzında döküntüler, cilt kuruması ve infüzyona karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Döküntülerin şiddeti, sıklıkla tedavinin etkinliği ile orantılıdır (47-50). Bu gruptaki diğer bir ajan olan panitumumab, EGFR'ye karşı tamamen hümanize edilmiş bir antikor olup, MKRK'li hastalarda fluoropirimidin,

irinotekan ve okzaliptin içeren tedavi rejimleri sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalarda monoterapi olarak kullanıma girmiştir. Setuksimab'a benzer etkinlik ve yan etki profiline sahiptir. Başlıca görülen yan etkiler cilt lezyonları, ishal, bulantı ve kusma sayılabilir (51).

Anjiyogenez inhibitörleri: VEGF'e bağlanarak anjiyogenezi inhibe eden ajan olan bevasizumab bu grubun en önemli ilacıdır. VEGF ve bevasizumab ile ilgili bilgi bölüm 2.2 ve 2.3.'te verilmiştir.

2.1.4.2.a Adjuvan Tedavi

KRK adjuvan tedavi kolon ve rektum karsinomlarında farklılık arz etmektedir. Rektum karsinomunda organ koruyucu yaklaşım ve radyoterapinin tedavi sürecinde yer alması ayrı başlıklar altında değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğine işaret etmektedir.

Kolon Karsinomu: Kolon kanserinde postoperatif adjuvan tedavinin faydası ilk olarak 1980'lerin ortasında gösterilmiştir. Dukes' B ve C hastalarda, semustin, vinkristin, ve 5-FU'dan oluşan MOF kombinasyonu kullanılmış ve ilk 5 yılda sağkalım avantajı gösterilmişken, uzun süreli takiplerde bu avantajın ortadan kalktığı gözlenmiştir (52,53). 5-FU ve levamizol kombinasyonunun verildiği kolon kanseri çalışmalarında nüks sıklığının azaldığı ve genel sağkalımın uzadığı belirtilmiştir (54,55). Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - NSABP), 5-FU ile lökovorin kombinasyonunun MOF kemoterapisinden üstün olduğunu, 5 yıllık sağkalım süresini toplamda %66'dan %75'e çıkardığını ortaya koymuştur (56).

Daha sonraki çalışmalarda, 5-FU ile lökovorin kombinasyonunun, 5-FU ile levamizolden daha iyi ve üç ilacın kombinasyonuna eşdeğer olduğu ortaya konulmuştur (57,58). Mayo Klinik tarafından geliştirilen, 5 gün süre ile her gün 5-FU ile d Őuk doz l kovorinin 4 haftada bir, ya da Roswell Park'ta geliştirilen, 5-FU ile yüksek doz l kovorinin, 6 hafta süre ile 8 haftada bir kullanımı adjuvan tedavideki standart rejimler olmuŐlardır. Her iki tedavi rejiminin etkinlikleri benzer bulunmuştur. Yan etkiler açısından bakıldığında Mayo rejiminde lökopeni ve stomatit ön planda iken, Roswell Park rejiminde diyare daha çok görülmüştür. KRK'de güncel tedavi rejimlerinde uzun süreli venöz 5-FU infüzyonunun, intravenöz bolus tarzında tedaviye göre biraz daha yararlı olduğu görülmüştür (59,60).

Kapesitabin'in kolon kanserinin adjuvan tedavisinde Mayo rejimi ile karşılaştırıldığı X-ACT çalışmasında, kapesitabin'in, en az, bolus 5-FU tedavisi kadar etkili olduğu, 3 yıllık hastalıksız sağkalım süresinin kapesitabin için ise %65,5 ve Mayo rejimi için %61,9 olduğu görülmüştür ($p=0.12$). Yan etkiler açısından bakıldığında kapesitabin kolunda diğer yan etkiler Mayo rejimine göre daha az iken, el-ayak sendromu daha sık olarak gözlenmiştir (61).

Evre II ve III kanser olgularında, yalnızca 5-FU ve l kovorinin, okzaliptin ile kombine 5-FU ve lökovorin rejimi (FOLFOX rejimi) ile karşılaştırıldığı MOSAIC çalışmasında, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım süresi %67,4'den %73,3'e çıkmıŐtır (62). Alt grup analizinde, evre III hastalarda hastalıksız sağkalım s resindeki artış %8,6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer bir çalışma olan NSABP C-07, MOSAIC çalışmasının verilerini

doğrulmuş, evre II ve III hastalarda, 4 yıllık hastaliksız sağkalım süresinde %6,2'lik bir artış olduğunu ortaya koymuştur (63). Bu veriler ışığında evre III hastalık için yeni tedavi standardı FOLFOX rejimi olmuştur. Okzaliptatin ve kapesitabin (XELOX) kombinasyonu adjuvan tedavide diğer bir alternatif olabilir. MKRK'de etkinliği ortaya konulmuş olan bir rejim irinotekan'ın bolus 5-FU ve lökovorinin ile kombinasyonu (IFL)'dir. Kanser ve Lösemi Grup B [CALGB] 89803) yaptığı IFL'in bolus 5-FU ve lökovorin ile karşılaştırıldığı çalışmada iki ve altı yıllık takiplerde, irinotekanın tedaviye eklenmesinin ek bir yarar sağlanmadığını ortaya konulmuştur ve IFL rejimi, adjuvan tedavide önerilmemektedir (64). İrinotekan'ın infüzyonel 5-FU ve lökovorin ile kombine edildiği (FOLFIRI) rejimi ile yapılan PETACC-3 ve ACCORD çalışmalarında irinotekan'ın, lenf nodu pozitif olan kolon kanserlerinin adjuvan tedavisinde anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (65,66).

Yapılan çalışmalarda, 5-FU bazlı rejimlerden evre III kanserli olgularının fayda gördüğü açıkça ortaya iken, evre II olgularda yalnızca, hastaliksız sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür (21,52,55,67-72). Yüksek riskli (bağırsak perforasyonu, tıkanması, T4 tümörler, indiferansiye tümörler, 10'dan az lenf nodunun incelendiği olgular) evre II olgularda, FOLFOX rejiminin, 5-FU ve lökovorine göre, %5,9'luk bir avantajı olduğu gösterilmiştir (62). Bu sonuçlar NSABP C-07 çalışmasıyla, 3 yıllık nüks oranında, FOLFOX rejiminin, 5-FU ve lökovorine göre, %21'lik bir azalmayla sonuçlandığı ortaya konularak doğrulanmıştır (63).

Adjuvan tedavide hedefe yönelik ajanlarla da yapılan çalışmalar mevcuttur. Bevasizumab'ın evre II veya III kolon karsinomlu hastalarda modifiye FOLFOX6 rejimine eklendiği faz 3 çalışmada DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (73).

Rektum Karsinomu: Evre I rektum kanserinde cerrahi rezeksiyon yeterli iken evre II ve III hastalıkta lokal nüks oranı yüksektir. Lenf nodu pozitif olgularda %50'ye çıkabilen lokal nüks oranı bildirilmiştir (74). Rektumun fikse olan fizyolojik yapısı radyoterapi kullanımına imkan sağlamaktadır. Rektum kanserinde adjuvan tedavi endikasyonu perirektal yağ dokusuna penetre (T3), veya komşu yapılara invaze tümörlerde ve lenf nodu pozitifliği olan herhangi bir T evresindeki tüm tümörlerde vardır. Evre II ve III hastalıkta yapılan adjuvan çalışmalarda, radyasyon ile daha iyi bir lokal kontrol sağlanmışken toplam sağkalımda bir iyileşme olmamıştır (24,75,76). Radyoterapi sırasında sürekli infüzyon ile verilen tek ajan 5-FU tedavisinin bolus tarzında verilen 5-FU'e göre, toplam sağkalımda %10'luk iyileşme sağladığı görülmüştür (77). Daha sonra yapılan çalışmalarda, rektum kanserinin adjuvan tedavisinde, radyasyon sırasında verilen 5-FU'e, lökovorin ya da levamizol eklenmesinin yararı olmadığı gözlenmiştir (78-80). Lokal ilerlemiş rektum kanserinde, radyoterapi eş zamanlı infüzyonel 5-FU ve ardından sistemik 5-FU bazlı tedavi standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan kemoradyoterapi, distal rektum tümörlerinde sfinkterin korunması amacıyla doğru evrelendirme yapıldıktan sonra akılda tutulması gereken bir tedavi seçeneğidir. Opere edilmemiş bölgenin radyasyona duyarlılığın daha fazla olması, daha az akut toksisite ve artmış

sfinkter korunması neoadjuvan tedavinin avantajları iken, erken evredeki hastaların fazla yoğun tedavi alması ise önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkabilmektedir. Kronik ishal, ince bağırsak tıkanıklığı ve anastomoz yerinde darlık gibi bağırsak ve mesane işlev bozuklukları kemoradyoterapinin en önemli uzun dönem yan etkileridir. Özellikle uygun zamanda ve iyi planlanacak bir radyoterapi ile bu yan etkiler azaltılabilir (81-84). Radyoterapi ile birlikte neoadjuvan ve adjuvan tedavide infüzyonel 5-FU yerine kapesitabin, irinotekan ve okzaliplatin'in kullanıldığı birçok çalışma devam etmektedir. Sonuçlanan bazı faz II çalışmalarda tolerabilite ve etkinlik sonuçları infüzyonel 5-FU'e benzer bulunmuştur (85-87). Okzaliplatin ve irinotekan'ın neoadjuvan tedavi olarak, radyasyon ve 5-FU infüzyonu ile birlikte kullanıldığı çok sayıda faz I ve faz II çalışmada, her iki ilacın da kombine tedavide kullanımının tolere edilebildiği görülmüş ve patolojik tam yanıt oranı yüksek bulunmuştur (88,89). Anti-VEGF ya da anti-EGFR antikorları ile hedeflenmiş tedavinin, rektum kanserli olgularda radyoterapi ile birlikte uygulanması ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

2.1.6.2.c. Metastatik Hastalıkta Tedavi

MKRR' de 2000 yılından önce standart tedavi olarak kabul edilen 5-FU ve lökovorin kombinasyonunun destek tedavisine göre sağkalım katkısı 5 ay olarak bulunmuştur (90,91). MKRR' de, okzaliplatin veya irinotekanın (CPT-11) kombinasyon tedavisinde 5-FU ve lökovorin etkisini arttırdığı gösterilmiştir. İrinotekan'ın bolus şeklindeki 5-FU ve lökovorine eklenmesiyle ortanca sağkalım süresinin 11 aydan 15 aya kadar çıktığı görülmüştür (92-94). İlerlemiş kolorektal

kanserlerde irinotekan, 5- FU, ve lökoverin (IFL), 5-FU infüzyonu ve lökoverin artı okzaliplatin (FOLFOX), irinotekan ve okzaliplatin (IROX) rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, ortanca sağkalımlar IFL ile 15 ay, FOLFOX ile 19,5 ay ve IROX ile 17,4 ay olarak bulunmuştur (94). 5-FU'un bolus ve infüzyonel uygulamalarının eşdeğer olmaması göz önüne alınarak irinotekan'ın infüzyonel 5-FU ve lökoverin ile verildiği FOLFIRI rejiminin toksisitesi IFL'e göre daha az ve etkinliği FOLFOX'a benzer bulunmuştur. MKRK'de FOLFOX ve FOLFIRI rejimlerinin ard arda uygulanması ortanca sağkalımı 20 ayın üzerine çıkarmıştır (95-97). Oral bir ajan olan kapesitabin'in infüzyonel 5-FU ve lökoverine benzer etkinlik göstermesi nedeniyle bu ajan okzaliplatin ile (CAPOX) ve irinotekan ile (CAPIRI) kombinasyon çalışmalarında kullanılmıştır (33,34,98).

MKRK tedavisindeki önemli gelişmelerden biri de bevacizumab'ın tedaviye girmesidir. Kabbınar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bevasizumab'ın bolus 5-FU ve lökoverin'e eklenmesi yanıt oranında artış olmakla beraber sağkalımda anlamlı bir avantaj sağlayamamıştır (99). Diğer bir çalışmada, bevasizumab'ın IFL'e eklenmesiyle sağkalım 15,6 aydan 20,3 aya yükselmiştir (100). ECOG E3200 çalışmasında daha önceden irinotekan ve fluoropirimidinlere cevap alınamayan hastalar, yüksek doz bevacizumab artı FOLFOX, tek başına FOLFOX ile randomize edildi. Ortanca PFS bevasizumabın eklenmesiyle 4,8 ay'dan 7,2 aya çıkarken ($p<0,001$), ortanca sağkalım bevasizumab artı FOLFOX kolunda 12.9 ay iken tek başına FOLFOX alan grupta 10,8 ay olarak bulundu ($P=.0018$) (101). Yapılan bu çalışmalarda sonuçlar neticesinde, bevasizumab'ın

MKRRK'de kullanılmakta olan kemoterapötik ajanların etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.

KRRK'de etkinliği değerlendirilmiş diğer bir ajan anti-EGFR antikoru olan Setuksimab'dır. Tek başına kullanıldığında etkinliği gösterilen bu ajanın kemoterapötik ajanların etkinliğini artırdığı da saptanmıştır (47,48,102). İrinotekan tedavisi altında progresyon gözlenen tümörlerde tek başına setuksimab ile %10,2 irinotekan kombinasyonu ile %22,9 yanıt oranı elde edilmiştir. 6,52 Cetuximab'ın bevasizumab ile kombinasyonu ile yanıt oranı %23 iken, irinotekan'ın eklenmesiyle bu oran %37'ye olarak gösterilmiştir (103). EGFR'ye karşı geliştirilmiş diğer bir ajan panitumumab'dır. Refrakter KRRK'li hastalarda setuksimab'a benzer etkinlik göstermiştir. Bu ajanla başlıca görülen yan etki %95 sıklıkla cilt döküntüsüdür (104,105).

2.2. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ ve RESEPRÖRLERİ

Anjiyogenez yeni kan damarı oluşumu olup, solid tümörlerin büyümesi ve yayılması için gerekli temel öğelerden biridir. Tümörler büyümek için proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengeyi bozmak suretiyle kendilerine damar oluşturmakta ve gelişimini sürdürmektedir (106). Çeşitli proanjiyogenik faktörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gerek normal anjiyogenez gerekse de tümör anjiyogenezi bakımından anahtar role sahiptir. VEGF anjiyogenezin kontrolündeki baskın büyüme faktörüdür. VEGF, VEGF reseptör (VEGFR)-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR/Flk-1) olarak adlandırılan

iki reseptör tirozin kinaza ve ko-reseptörlerin neuropilin ailesine bağlanmaktadır. VEGFR-2 mitojenik ve anjiyogenik etki ile permeabilite artışından sorumlu temel reseptördür. VEGF'in VEGFR-2'ye bağlanması reseptör dimerizasyonunu uyarmakta ve ligand-bağımlı tirozin kinaz fosforilasyonu başlatılmaktadır. Bunun sonucunda endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımı aktive olmaktadır (7,107).

VEGFR-3 (FLT4) yapısal olarak VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye benzeyen bir tirozin kinaz reseptörüdür. VEGF-C ve VEGF-D olarak bilinen ve VEGF yüksek derecede benzeyen 2 ligandı vardır. Akciğer, barsak, beyin, cilt ve plasenta gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Kan damarları ve lenfatik damarların normal gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (7,108,109).

2.3. BEVASİZUMAB

Bevasizumab VEGF'e karşı olan hümanize bir antikordur. Anjiyogenez tümör büyümesi ve metastazda önemli bir süreçtir (110). VEGF'ün tümör tarafından ekspresyonu onun bevasizumab tedavisine olan cevabını belirleyebilir (111-116). Bevasizumab VEGF'e direkt olarak bağlanmakta ve onun biyolojik aktivitesini durdurmaktadır ve böylece progresif tümör büyümesine sebep olan damarlanmayı etkisiz hale getirmektedir (8,117-119). Bevasizumabın, tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini artırdığı ve bu şekilde kemoterapinin tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (120). Bevasizumab, hipertansiyon, kanama, tromboz, gastrointestinal perforasyon ve yara iyileşmesinde gecikmeye yol açabilir (121).

2.4. CD105 (ENDOGLİN)

Endoglin bir hücre yüzey glikoproteini olup transforming büyüme faktörü beta-1 (TGF-beta1) ve/veya TGF-beta3'ün bağlanmasında rol oynayan bir reseptör olup insan endotel hücrelerinin proliferasyonunda en uygun belirteçlerinden biridir. Endoglin aktive endotel hücrelerine bağlanmayı tercih eder ve bunlarda tümör anjiyogenezinde görev alırlar (5). Birkaç çalışmada CD-105'in damar oluşumunda yer aldığını ve bu şekilde birçok tümör tipinde kan damarlarının anormal gelişmesinin güçlü bir belirteci olduğu ifade edilmektedir (122-126). CD-105 tümör dokusundaki yeni damarlarda güçlü bir şekilde eksprese olmaktadır.

2.5. TROMBOSPONDİN

Trombospondin büyük bir glikoprotein olup trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'e cevap olarak trombin uyarıcı trombositlerden salgılanır. Ayrıca damar duvarındaki endotel ve düz kas hücreleri ve fibroblastlardan da salgılanmaktadır (127,128). Endojen anjiyogenez düzenleyicileri tümör davranışında belirgin bir rol oynayabilir. Örneğin trombospondin gen ailesinin üyelerinin antianjiyojenik özellikleri rapor edilmiştir (VEGF, matriks metaloproteinazlar ve temel fibroblast büyüme faktörü inhibisyonu gibi) (129). Hem klinik hem de prelinik çalışmalar bunların tümör büyümesini durdurabileceklerini önermektedirler (130,131)). TSP-1 ve TSP-2 sıklıkla tümör çevresindeki stromal hücreler tarafından eksprese edilir ve birkaç malignitede prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (132,133). KKK'de TSP-2'nin

ekspresyonu anjiyogenezin inhibisyonu ve uzak metastaz sıklığında azalmayla ilişkilidir (134). TSP-1 endotel hücre göçünü ve proliferasyonunu durdurarak apoptozisi tetikleyebilir ve böylece yeni damar oluşumu azaltılmış olur (135-137). KKK'de TSP-1'in antianjiyojenik etkisi ve ayrıca venöz invazyon ve tümör progresyonundaki rolü gösterilmiştir (6,114,127,138).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Seçimi

Şubat 2000 ile Aralık 2007 tarihleri arasında KRK tanısı konulan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Şubat 2009 tarihleri arasında MKRK nedeniyle bevasizumab kombinasyonlu kemoterapi rejimleri alan 54 hasta alındı. Patoloji numuneleri elde edilemeyen veya yetersiz numuneye sahip olan 12 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 42 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Bevasizumab FOLFIRI, IFL, tek başına irinotekan ve FU/LV rejimleri ile birlikte verilmişti. Bu kemoterapi rejimlerinin dozları ve uygulama şemaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Ocak 2010 tarihine kadar gözden geçirildi ve analiz edildi.

Çalışma kapsamındaki verileri retrospektif olarak değerlendirilen hastaların patoloji bloklarından immünohistokimyasal yöntemle CD105 (endoglin), TSP-1 ve VEGFR-3 ekspresyonu değerlendirildi. Bu belirteçlerin ekspresyonu ile hastaların anti-anjiyojenik kombinasyonlu tedaviye olan tümör cevabı, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımları (OS) arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma ile ilgili olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (21.04.2008 tarihli 160 nolu karar).

Tablo 2. Bevasizumab'ın birlikte verildiği kemoterapi rejimleri

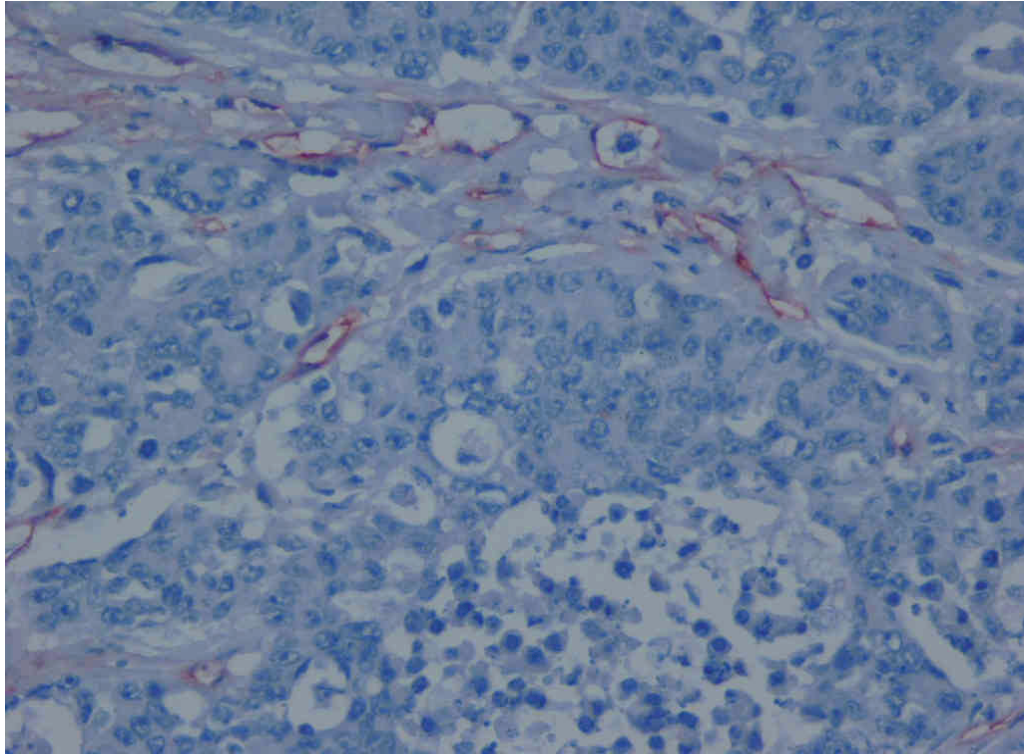
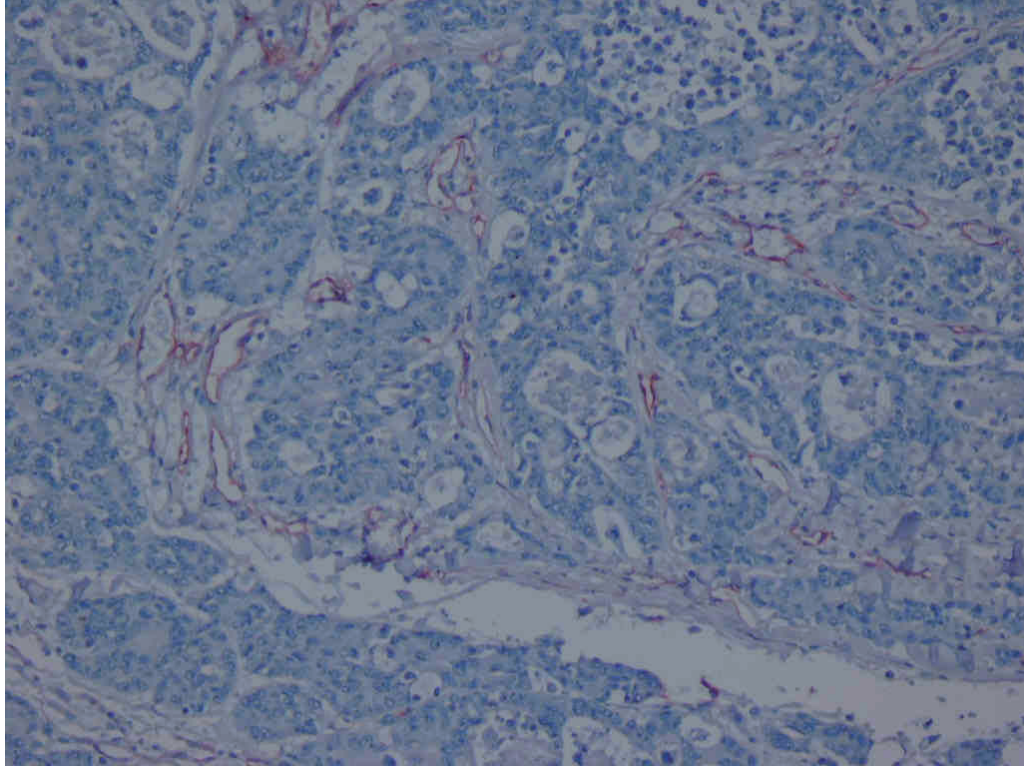
Rejim	Veriliş şekli	Şema
IFL	İrinotekan 125 mg/m ² IV 90 dakika Fluorourasil 500 mg/m ² IV bolus Lökovorin 20 mg/m ² IV bolus	Haftada bir 4 hafta süreyle; siklus 6 haftada bir tekrarlanır
FOLFIRI	İrinotekan 180 mg/m ² IV 90 dakika Fluorourasil 400 mg/m ² IV bolus ve 2400 mg/m ² IV 46 saatlik devamlı infüzyon Lökovorin 400 mg/m ² IV 2 saatte	2 haftada bir
İrinotekan	İrinotekan 350 mg/m ² IV 90 dakika	1.gün ve 15.gün; siklus 4 haftada bir tekrarlanır
FU/LV	Fluorourasil 425 mg/m ² IV bolus Lökovorin 25 mg/m ² IV bolus	1-5. günler arası; siklus 28 günde bir tekrarlanır

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme Metodu

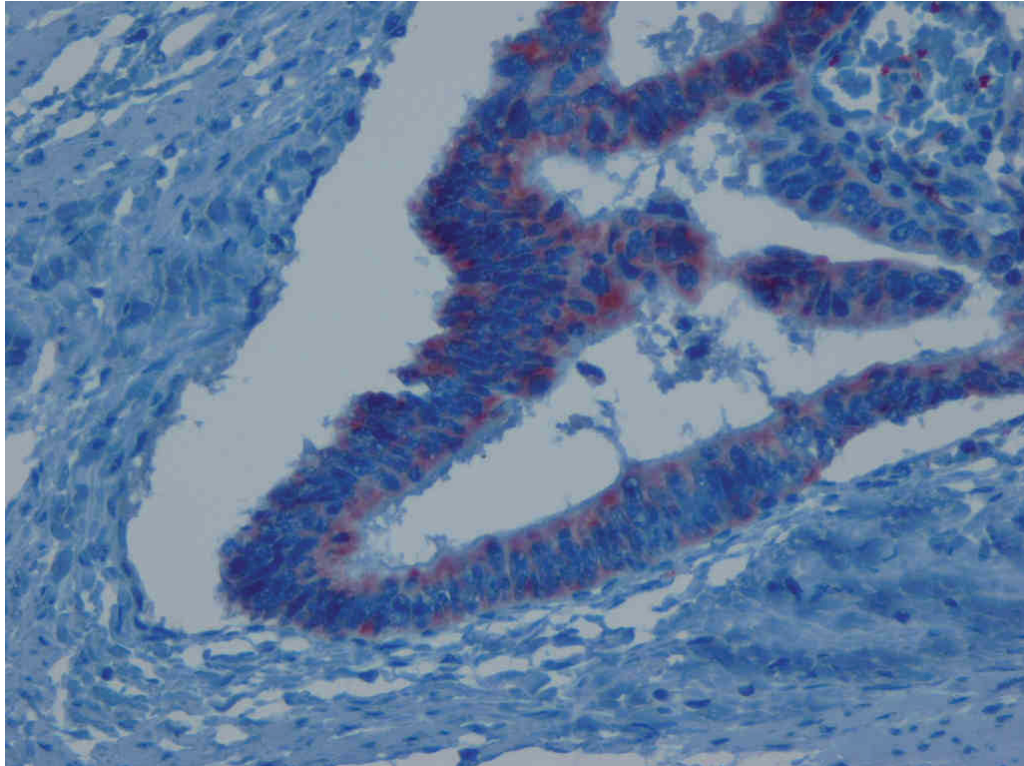
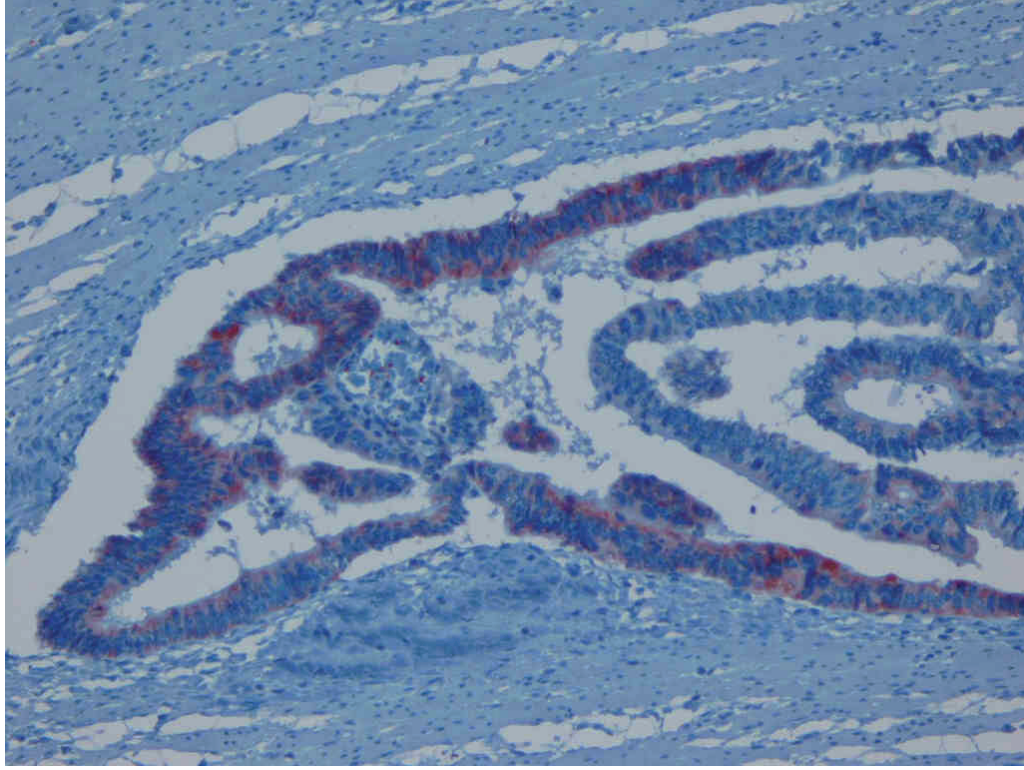
Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığındaki kesitler alındı ve 56 °C'lik etüvde deparafinize edildi. Endojen peroksidazı bloke etmek için %0,5'lik hidrojen peroksitte 10 dk süre ile bekletildi. PBS ile yıkandıktan sonra 10 mMol pH 6 EDTA çözeltisi ile antijen retrieval işlemi mikrodalga fırında 15 dakika süre

ile uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biyotin peroksidaz metodu kullanılarak yapıldı. Kesitler mouse monoklonal Endoglin (CD105) (NCL-CD105, Novacastra, Newcastle, UK), TSP-1 (NCL-TSP1, Novacastra, Newcastle, UK) ve sıvılaştırılmış mouse monoklonal VEGFR-3 (NCL-L-VEGFR-3, Novacastra, Newcastle, UK) antikoları ile oda sıcaklığında 60 dakika süre ile bekletildi. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla AEC ile 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler Mayers hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak kapatıldı. Ayrıca primer antikorun uygulanmadığı negatif kontrol boyama yapıldı. Pozitif doku kontrolü olarak CD105 için tonsil, TSP-1 ve VEGFR-3 için plazenta kesitleri kullanıldı.

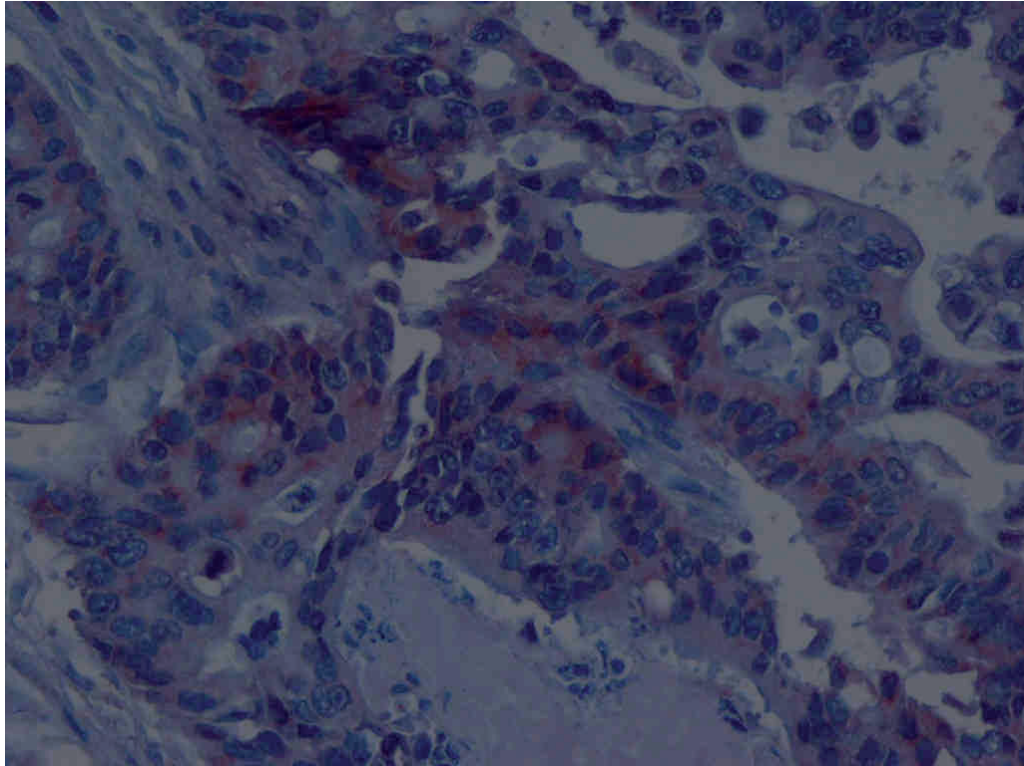
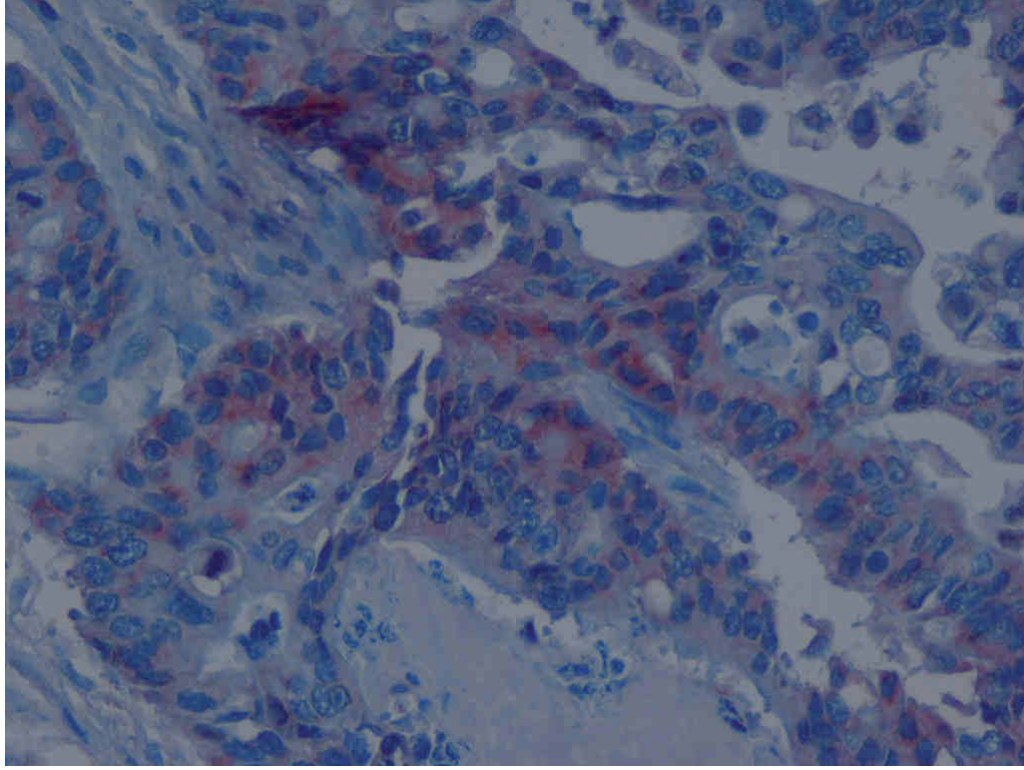
İmmünohistokimyasal olarak CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 ekspresyonu KRK hücrelerinde değerlendirildi. CD105 ekspresyonu için her alandaki damarlardan en az birinde boyanma olması pozitif olarak kabul edildi. 7 hastada teknik sebeplerden dolayı boyanma görülmedi ve CD105 analizlerinde değerlendirme dışı bırakıldı (Resim 1). 200x büyütme alanındaki boyanma gösteren mikro damarlar kantitatif olarak değerlendirildi ve ortanca değer esas alınarak zayıf boyanma (≤ 14) ve yaygın boyanma (> 14) şeklinde hastalar gruplandırıldı. Pozitif boyanma zayıf (+), orta (++) ve yaygın (+++) olarak değerlendirildi. TSP-1 ekspresyonu için, herhangi bir membranöz veya sitoplazmik boyanma pozitif, hiç boyanma olmaması negatif olarak kabul edildi (Resim 2). VEGFR-3 için sitoplazmik boyanma olması pozitif olarak değerlendirildi. Ayrıca boyanmanın yaygınlığı % olarak ve şiddeti de hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (Resim 3).



Resim 1. CD105 (endoglin) ekspresyonu (x20 üste, x40 altta)



Resim 2. TSP-1 ekspresyonu (x20 üste, x40 altta)



Resim 3. VEGFR-3 ekspresyonu (x40 üste, x40 altta)

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel işlemlerde SPSS for Windows 11,0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenler One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılıma uygun veriler, aritmetik ortalama ve standart sapmaları ile, normal dağılıma uygun olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile verildi. CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 ekspresyonları ve diğer klinikopatolojik parametrelerin değerlendirmesinde χ^2 testi kullanıldı. Ayrıca PFS ve OS analizleri için Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank test kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında ortanca yaşı 55 (aralık, 29-78) olan 42 (16 kadın, 26 erkek) hastanın verileri değerlendirildi. Ortanca takip süresi 16 (aralık, 3,3-41) ay idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların ECOG performans durumuna bakıldığında 24 hasta 0 performansa sahipken 18'inin performans durumunu 1-2 idi. Primer tümör yerleşim yeri itibarıyla bakıldığında 27 (%64,2) hastada kolon, 13 (%31) hastada rektum ve 2 hastada rektosigmoid bölgede tümör tespit edildi. 12 (%28,6) hastada neo-adjuvan, adjuvan veya palyasyon amacıyla radyoterapi kullanımı mevcuttu. Hastaların adjuvan veya metastatik birinci basamakta kullandıkları kemoterapi rejimleri itibarıyla bakıldığında, 4 hasta FOLFOX4 (2 hastada adjuvan, 2 hastada metastatik birinci basamakta), 3 hasta FLOX (metastatik birinci basamakta), 20 hasta XELOX (17 hasta metastatik birinci basamakta, 3 hasta metastatik ikinci basamakta) ve 3 hasta ise FU/LV veya tek başına kapesitabin (adjuvanda) tedavisi almıştı. Bevasizumab kombinasyonlu rejimler 12 hastada birinci basamakta, 27 hastada ikinci basamakta ve 3 hastada üçüncü basamakta kullanılmıştı. Bevasizumab 18 (%42,9) hastada FOLFIRI, 18 (%42,9) hastada IFL, 5 (%11,9) hastada tek başına irinotekan ve 1 hastada FU/LV ile birlikte verilmişti. Hastalardaki başlıca metastaz bölgeleri karaciğer 28 (%66,7), lokal kitle 11 (%26,2), akciğer 7 (%16,7), periton 6 (14,3 ve kemik 5 (%11,9) olarak tespit edildi. Hastaların 28 (%66,7)'inde tek bölgede metastaz var iken 8 (%19) hastada iki ve 6 (%14,3) hastada üç veya daha fazla bölge metastazı mevcuttu.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

	n	(%)
Ortanca yaşı (aralık), yıl	55 (29-78)	
Cinsiyet		
Kadın	16	38,1
Erkek	26	61,9
ECOG performans durumu		
0	24	57,1
1	16	38,1
2	2	4,8
Primer tümör bölgesi		
Kolon	27	64,2
Rektum	13	31,0
Kolon ve rektum	2	4,8
Daha önce aldığı kemoterapiler		
FOLFOX4	4	9,6
FLOX	3	7,2
XELOX	20	47,6
Diğer	3	7,2

Radyoterapi	12	28,6
Metastaz bölgeleri		
Karaciğer	28	66,7
Lokal kitle	11	26,2
Akciğer	7	16,7
Periton	6	14,3
Kemik	5	11,9
Metastatik bölge sayısı		
1	28	66,7
2	8	19,0
≥ 3	6	14,3
Bevasizumab kombinasyon kemoterapisi		
FOLFIRI	18	42,9
IFL	18	42,9
İrinotekan	5	11,9
FU/LV	1	2,4

CD105 35 hastada pozitif olarak boyandı, 200x büyütme alanında ortalama 14 (aralık, 4-131) mikrodamar boyanması tespit edildi. Hastaların 16 (%46)'sında yaygın boyanma ve 19 (%54)'unda zayıf boyanma mevcuttu. TSP-1 37 hastada negatif iken 5 hastada pozitif olarak değerlendirildi. VEGFR-3 ise 8 hastada pozitif iken 34 hastada negatif olarak raporlandı.

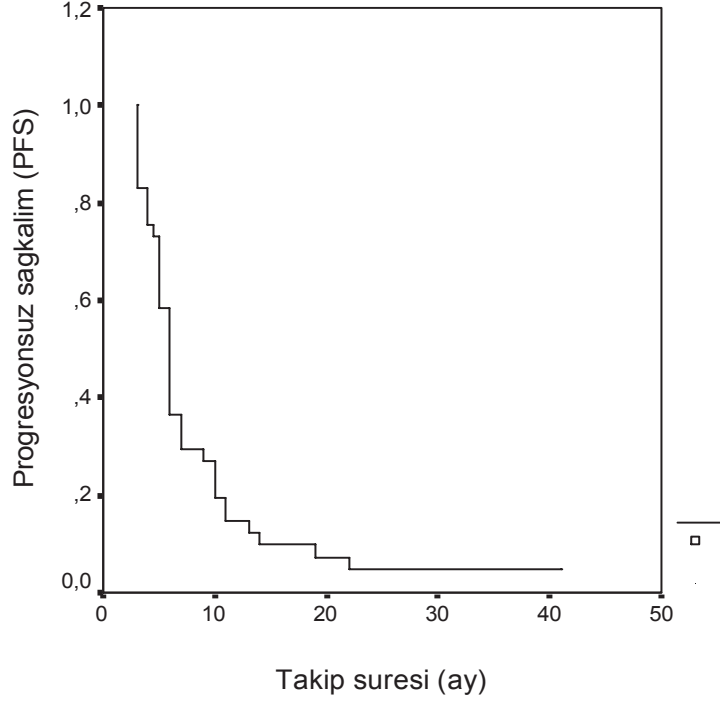
Kemoterapi basamağı, CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 durumuna göre tedavi cevabı Tablo 4'te verilmiştir. Tedavi cevabı itibariyle bakıldığında tüm hastalarda genel cevap oranı %23,8 (3 CR, 7 PR) ve hastalık stabilizasyonu %47,6 (20 SD) olarak tespit edildi. Hastaları tedavi basamağına göre gruplandırdığımızda birinci basamakta genel cevap oranı %16,7 (1 CR, 1 PR) iken sonraki basamaklarda 26,7 (2 CR, 6 PR) ve hastalık stabilizasyonu birinci basamakta %50 (6 SD) iken sonraki basamaklarda %46,7 (14 SD) olarak tespit edildi. CD105 durumuna göre genel cevap oranı CD105 yaygın boyananlarda %13,3 (1CR, 1 PR) iken CD105 zayıf boyananlarda %31,6 (1 CR, 5 PR) ve hastalık stabilizasyonu CD105 yaygın boyananlarda %53,3 (8 SD) iken CD105 zayıf boyananlarda %42,1 (8 SD) idi. TSP-1 durumuna göre genel cevap oranı TSP-1 pozitif olanlarda %0 iken TSP-1 negatif olanlarda %27 (3 CR, 7 PR) ve hastalık stabilizasyonu TSP-1 pozitiflerde %80 (4 SD) iken TSP-1 negatiflerde %43,2 (16 SD) olarak tespit edildi. VEGFR-3 durumuna göre genel cevap oranı VEGFR-3 pozitif olanlarda %12,5 (1 PR) iken VEGFR-3 negatif olanlarda %26,5 (3 CR, 6 PR) ve hastalık stabilizasyonu VEGFR-3 pozitiflerde %62,5 (5 SD) iken VEGFR-3 negatiflerde %44,1 (15 SD) idi. Tedavi cevabı açısından değerlendirildiğinde kemoterapi basamağı, CD105,

Tablo 4. Kemoterapi basamağı, CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 durumuna göre tedavi cevabı

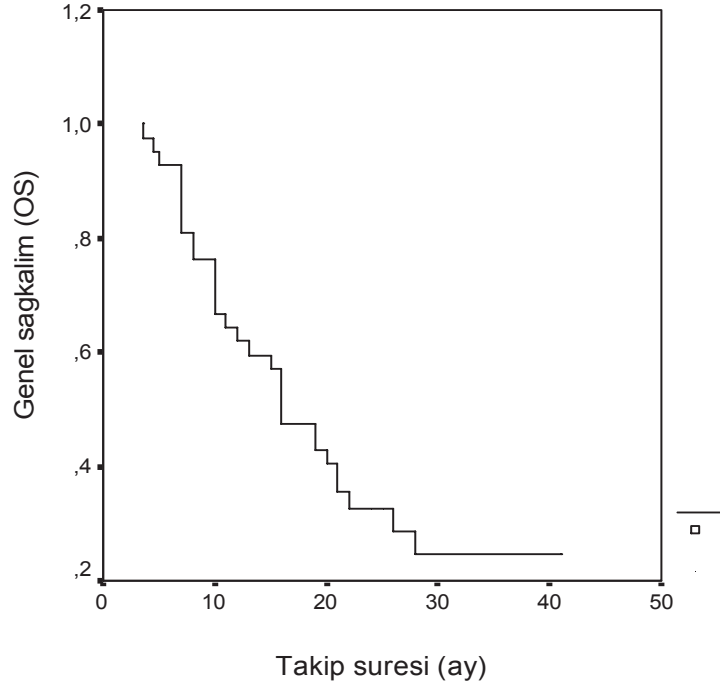
	ORR	CR	PR	SD	PD
	%	n	n	n (%)	n (%)
Tüm hastalarda	23,8	3	7	20 (47,6)	12 (28,6)
KT Basamağı					
1.Basamak	16,7	1	1	6 (50)	4 (33,3)
Salvage	26,7	2	6	14 (46,7)	8 (26,7)
CD105					
Yaygın boyanma	13,3	1	1	8 (53,3)	5 (33,3)
Zayıf boyanma	31,6	1	5	8 (42,1)	5 (26,3)
TSP-1					
Pozitif	-	-	-	4 (80)	1 (20)
Negatif	27	3	7	16 (43,2)	11 (29,7)
VEGFR-3					
Pozitif	12,5	-	1	5 (62,5)	2 (25)
Negatif	26,5	3	6	15 (44,1)	10 (29,4)

TSP-1 ve VEGFR-3 durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

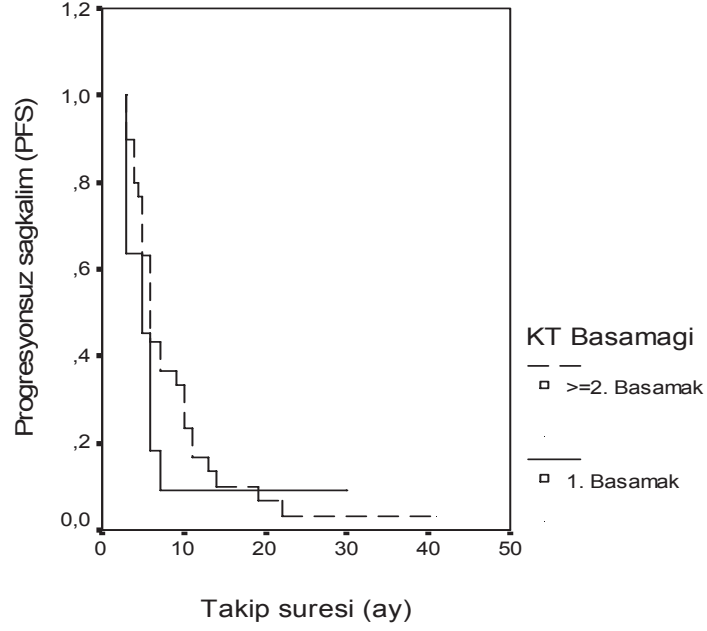
Tüm hastalarda sağkalım analizlerine baktığımızda ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 5,3-6,7) ve ortalama OS 16 ay (%95 CI, 11,8-20,2) olarak tespit edildi (Grafik 3 ve 4). Hastalar aldıkları kemoterapi basamağına göre değerlendirildiğinde birinci basamakta bevasizumab kombinasyonlu tedavi alanlarda ortalama PFS 5 ay (%95 CI, 3,1-6,9) iken ikinci ve sonraki basamaklarda tedavi alanlarda 6 ay (%95 CI, 5,1-6,9) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,366$) (grafik 5). Ortalama sağ kalıma birinci basamakta henüz ulaşılmamışken sonraki basamaklarda 15 ay (%95 CI, 9,6-20,4) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,026$) (grafik 6).



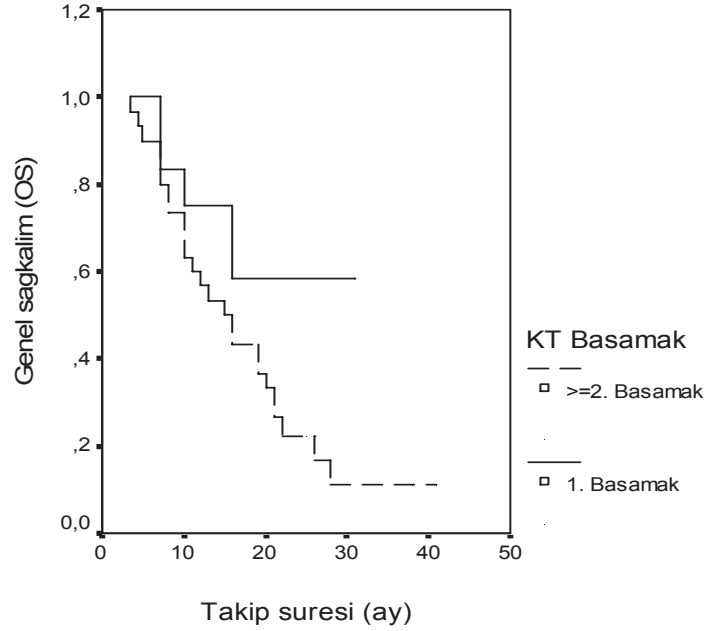
Grafik 3. Tüm hastalarda PFS. Ortanca PFS 6 ay (%95 CI, 5,3-6,7).



Grafik 4. Tüm hastalarda OS. Ortanca OS 16 ay (%95 CI, 11,8-20,2).

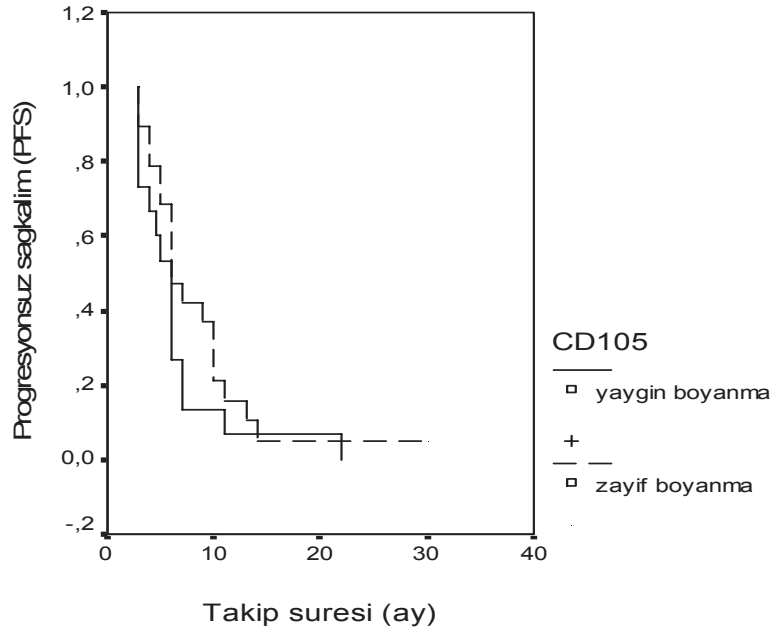


Grafik 5. Kemoterapi basamağına göre PFS. Birinci basamakta ortalca PFS 5 ay (%95 CI, 3,1-6,9), salvage tedavide ortalca PFS 6 ay (%95 CI, 5,1-6,9), (p=0,366).

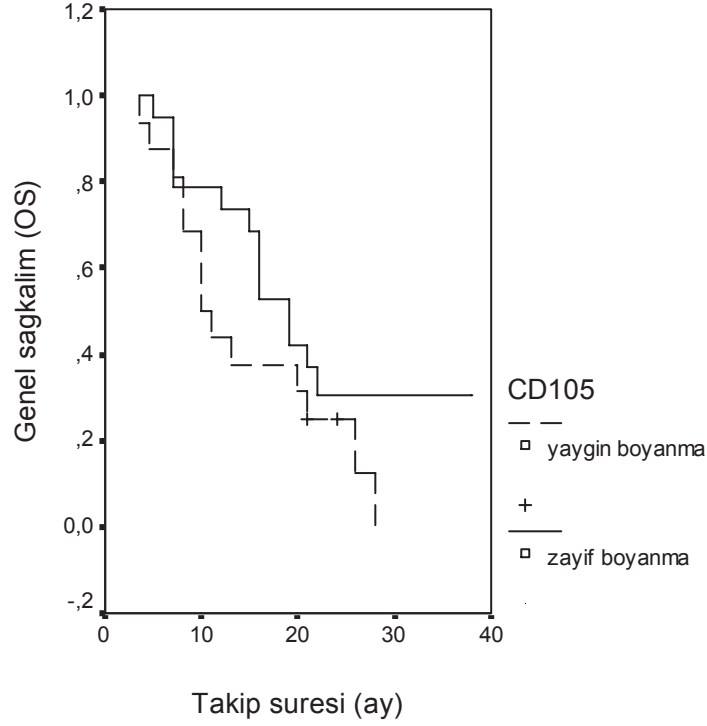


Grafik 6. Kemoterapi basamağına göre OS. Birinci basamakta ortalca OS'ye ulaşılmadı, sonraki basamaklarda ortalca OS 15 ay (%95 CI, 9,6-20,4), (p=0,026).

CD105'in boyanma durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde, CD105 yaygın boyananlarda ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 5-7) ve CD105 zayıf boyananlarda 6 ay (%95 CI, 4,3-7,7) olarak benzer bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,216$) (grafik 7). Ortalama sağkalım CD105 yaygın boyananlarda 10 ay (%95 CI, 7,1-12,9) iken CD105 zayıf boyananlarda 19 ay (%95 CI, 15,6-22,4) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,133$) (grafik 8).

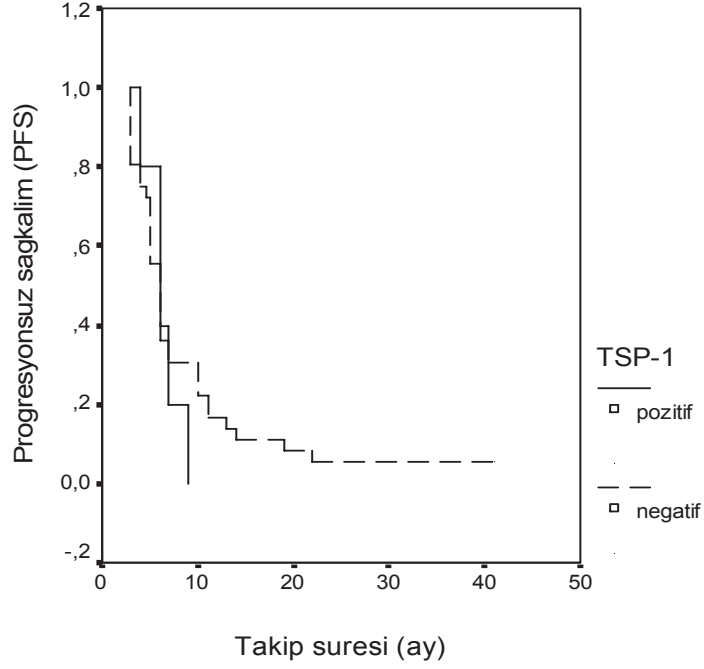


Grafik 7. CD105 durumuna göre PFS. CD105 yaygın boyananlarda ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 5-7), zayıf boyananlarda 6 ay (%95 CI, 4,3-7,7), ($p=0,216$).

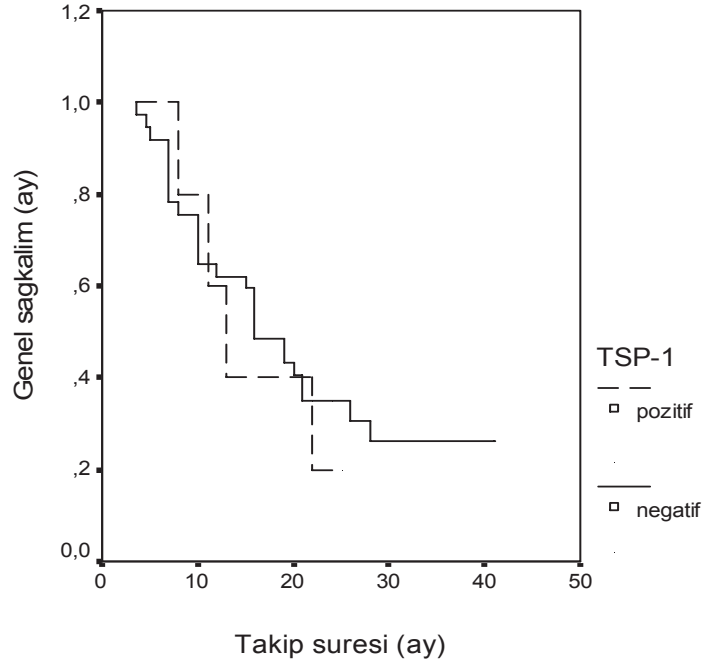


Grafik 8. CD105 durumuna göre OS. CD105 yaygın boyananlarda 10 ay (%95 CI, 7,1-12,9), zayıf boyananlarda 19 ay (%95 CI, 15,6-22,4), (p=0,133).

TPS-1'in boyanma durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde, TPS-1 pozitif grupta ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 3,9-8,1) iken TPS-1 negatif grupta da 6 ay (%95 CI, 5,2-6,8) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,640) (grafik 9). Ortalama sağkalım TPS-1 pozitif grupta 13 ay (%95 CI, 8,7-17,3) iken TPS-1 negatif hastalarda 16 ay (%95 CI, 12,0-20,0) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,670) (grafik 10).

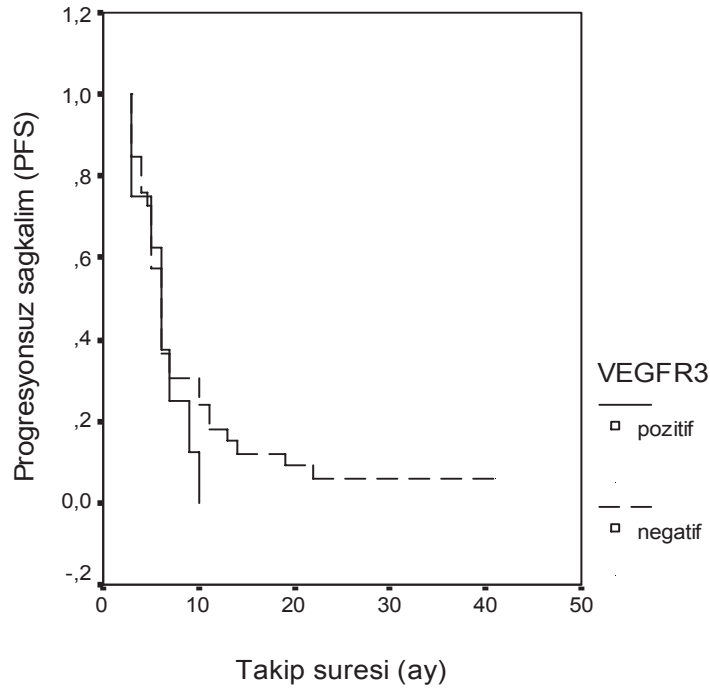


Grafik 9. TSP-1 durumuna göre PFS. TSP-1 pozitif grupta ortalanca PFS 6 ay (%95 CI, 3,9-8,1), negatif grupta ortalanca PFS 6 ay (%95 CI, 5,2-6,8), (p=0,640).

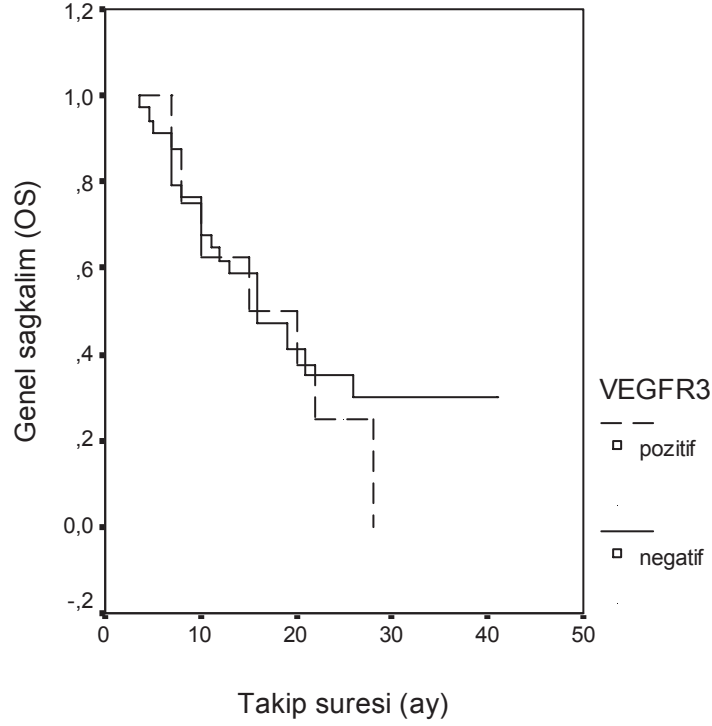


Grafik 10. TSP-1 durumuna göre OS. TSP-1 pozitif grupta ortalanca OS 13 ay (%95 CI, 8,7-17,3), negatif grupta OS 16 ay (%95 CI, 12,0-20,0), (p=0,670).

VEGFR-3'ün boyanma durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde, VEGFR-3 pozitif grupta ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 4,7-7,3) iken VEGFR-3 negatif grupta da 6 ay (%95 CI, 5,2-6,8) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,370$) (grafik 11). Ortalama sağkalım VEGFR-3 pozitif grupta 15 ay (%95 CI, 1,1-28,9) iken VEGFR-3 negatif hastalarda 16 ay (%95 CI, 10,3-21,7) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,529$) (grafik 12).



Grafik 11. VEGFR-3 durumuna göre PFS. VEGFR-3 pozitif grupta ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 4,7-7,3), negatif grupta ortalama PFS 6 ay (%95 CI, 5,2-6,8), ($p=0,370$).



Grafik 12. VEGFR-3 durumuna göre OS. VEGFR-3 pozitif grupta ortalama OS 15 ay (%95 CI, 1,1-28,9), negatif grupta OS 16 ay (%95 CI, 10,3-21,7), (p=0,529).

Toksosite

Farklı kemoterapi rejimleri kullanılmasına rağmen tedaviye bağlı genel toksisite olarak nötrojeni 15 (%35,7), febril nötrojeni 2 (%2,4), trombositopeni 3 (%7,2), anemi 2 (%4,8), bulantı ve kusma 11 (%26,2), ishal 15 (%35,7) ve mukozit 2 (%4,8) hastada görüldü. Grad 3-4 toksisite olarak bakıldığında ise nötrojeni 11(%26,2), febril nötrojeni 2 (%4,8), trombositopeni 2 (%4,8), bulantı ve kusma 2 (%4,8), ishal 9 (%21,4) hastada görüldü. Ayrıca bevasizumab ilişkili toksisite olarak 1 hastada barsak perforasyonu, 1 hastada kanama, 1 hastada

proteinüri, 1 hastada venöz tromboz ve 1 hastada da hipertansiyon gözlemlendi (Tablo5).

Tablo 5. Bevasizumab kombinasyon kemoterapi rejimlerine bağlı görülen yan etkiler

Yan etkiler	1-2.Derece n (%)	3.Derece n (%)	4.Derece n (%)
Nötropeni	4 (9,5)	7 (16,7)	4 (9,5)
Febril nötropeni		2 (4,8)	
Trombositopeni	1 (2,4)	1 (2,4)	1 (2,4)
Anemi	2 (4,8)		
Bulantı ve kusma	9(21,4)	2 (4,8)	
İshal	6 (14,3)	7 (16,7)	2 (4,8)
Mukozit	2 (4,8)		
Gastrointestinal perforasyon			1 (2,4)
Kanama	1 (2,4)		
Proteinuri	1 (2,4)		
Tromboemboli	1 (2,4)		
Hipertansiyon	1 (2,4)		

5. TARTIŞMA

Anjiyogenez solid tümörlerin gelişiminde ve metastazında önemli bir rol oynar. Bu çalışmada anti-anjiyojenik bir ajan olan bevasizumabın verildiği MKRK hastalarda CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 ekspresyonunun tedavi cevabı ve sağkalım sonuçları ile olan ilişkisi tartışıldı. Çalışma kapsamındaki hastalarda CD105 hastaların %46'sında yaygın boyanma gösterdi ve TSP-1 %11,9, VEGFR-3 ise %19 pozitif olarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda genel cevap oranı %23,8 ve hastalık stabilizasyonu %47,6 olarak tespit edildi. Tedavi basamağına göre bakıldığında birinci basamakta cevap oranı %16,7 iken salvage tedavide %26,7 idi. Kabinnavar ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada birinci basamakta bevasizumab FU/LV kombinasyonu ile %26 ve Hurwitz ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmada ise bevasizumab IFL kombinasyonu ile %45'lik cevap oranı elde edilmiştir. İkinci basamak bevasizumab kombinasyon çalışmalarında ise FOLFOX ile %21,8 ve irinotekan-bazlı tedaviler ile yapılan çalışmalarda ise %20'lik bir cevap oranı elde edilmiştir (101,140). Bu çalışmada birinci basamakta cevap oranının düşük çıkması bu basamakta tedavi almış olan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Sonraki basamaklardaki cevap oranları itibariyle kıyasladığımızda literatür ile benzer sonuçların olduğu görülmektedir.

Sağkalım sonuçları açısından değerlendirildiğinde tüm hastalarda 6 aylık bir ortanca PFS ve 16 aylık bir ortanca OS olduğu görülmektedir. Farklı basamaklarda tedavi almış olan hastaları bir arada değerlendirmek uygun

olmayabilir. Bu nedenle kemoterapi basamağına göre değerlendirme yaptığımızda birinci basamakta bevasizumab kombinasyonlu tedavi alanlarda ortalama PFS 5 ay ve sonraki basamaklarda tedavi alanlarda 6 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ortalama sağ kalıma birinci basamakta henüz ulaşılmamışken sonraki basamaklarda 15 ay olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Literatürde birinci ve sonraki basamaklarda bevasizumab kombinasyonlu tedavi rejimlerinin sonuçlarının karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışma mevcut değildir. Özellikle birinci basamaktaki hasta sayısının yetersiz olması ve sağkalım analiz sonuçlarına henüz ulaşamamış olması itibarıyla karşılaştırma yapmak uygun olmayacaktır. Sonraki basamaktaki hastaların büyük çoğunluğunun ikinci basamakta tedavi aldıkları görülmektedir. Bevasizumabın ikinci basamakta kullanıldığı diğer tedavi rejimleri ile benzer sonuçlar söz konusudur (101,140).

Tümör derinliği ve lenf bezi metastazı özellikle adjuvan tedavide olmak üzere KRK hastaların prognozunu belirleyen önemli belirteçlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem kanserlerinde CD105 ekspresyonu ile tümör derinliği ve lenf bezi metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (122,141). Mevcut çalışmada CD105 yaygın boyanan hastalarda genel cevap oranı %13,3 iken CD105 zayıf boyananlarda %31,6 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Sağkalım analizleri itibarıyla bakıldığında ortalama PFS CD105 her iki grupta benzer olarak tespit edildi. Ortalama OS CD105 yaygın boyanan grupta 10 ay iken CD105 zayıf boyanan 19 ay idi. Gruplar arasında hem PFS hem de OS açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Tedavi cevabı ve sağkalım sonuçları itibariyle bakıldığında CD105 ekspresyonunun MKRK'li hastalarda tedaviyi belirleyici bir rolünün olmadığı görülmektedir. Hasta sayısının az olması çalışmada kısıtlayıcı bir faktör olarak görülmektedir.

TSP-1 anjiyogenez inhibisyonuyla tümör büyümesi ve metastazı için önemli bir rolü olan yeni damar oluşumunu azaltır (134-137). Diğer bir deyişle TSP-1'in kendisi anti-anjiyojenik bir özelliğe sahiptir. TSP-1'in KRK'in stromasında eksprese olduğu bilinmektedir (134). TSP-1 pozitif hastalarda tam ve kısmi cevap alınan hasta yok iken TPS-1 negatif hastalarda %27'lik bir cevap oranı elde edildi. Sağkalım analizleri açısından bakıldığında PFS her iki grupta benzer iken, genel sağkalım TSP-1 negatif grupta pozitif gruba göre 3 ay fazla olarak bulundu. Tümör dokularında TSP-1 ekspresyonunun pozitif olduğu hastalarda anti-anjiyojenik bir ajan olan bevasizumab ile tedavi cevabı elde edilememesi bu belirteçin kendisinin bu özelliğe sahip olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca TPS-1 negatif hastalarda hastalık progresyonunun daha fazla olması da bunu desteklemektedir. TSP-1 negatif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortanca sağkalımın fazla çıkması da bunu desteklemektedir. Maeda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSP-1 negatif olduğu KRK'li hastalarda hepatik nüksün daha fazla olması ve prognozun da daha kötü gitmesi bu hipotezi desteklemektedir (114). Böylece, anjiyogenezin negatif kontrolünde yer alan faktörlerin anti-anjiyojenik ajanların tedavi cevabının değerlendirilmesine katkı sağlayabileceğini ifade edilebilir.

Bir tirozin kinaz reseptörü olan VEGFR-3 lenfanjiyogenez başta olmak üzere anjiyogenezde de rol oynamaktadır. VEGFR-3 pozitif KKK'de tümör ilişkili kan damarları aracılığıyla hematojen metastazdan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (142). Bizim çalışmamızda, VEGFR-3 pozitif hastalarda genel cevap oranı %12,5 iken VEGFR-3 negatiflerde %26,5 olarak bulundu. Sağkalım analizleri açısından bakıldığında hem PFS hem de OS VEGFR-3'ün ekspresyonundan bağımsız olarak benzer bulundu. Bevasizumabın VEGF, VEGFR1 ve VEGFR2 inhibe ettikleri bildirilmiştir (8,119) fakat VEGFR-3 üzerindeki etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Yaptığımız çalışmada VEGFR-3 pozitif hastalarda cevap oranının negatif olanlara göre düşük olması bevasizumabın bu reseptör üzerine etkisiz olmasına bağlı olabileceği gibi, VEGFR-3 ekspresyonu gösteren tümörlerde lenfanjiyogenez ve anjiyogenezin fazla olmasına bağlı olarak tümörün başlangıçta kötü prognozlu olmasıyla da ilişkili olabilir. Sağkalım sonuçları arasında fark olmaması da bu hipotezle açıklanabilir. Diğer belirteçlerde olduğu gibi VEGFR-3 ekspresyonunun tedavideki rolünü daha iyi anlamak için hasta sayısının yeterli olduğu prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Anjiyogenez tümör davranışını belirleyen önemli bir belirteçtir. Anjiyogenez ile ilişkili belirteçlerin KRK'deki önemlerinin anlaşılması ile yüksek riskli hastaların tanımlanması sağlanabilir. Ayrıca verilecek tedavi seçiminin belirlenmesine katkı sağlanabilir. CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 farklı oranlarda KRK'de eksprese olmaktadır. Bu belirteçlerin ekspresyon durumuna göre hastaların tedavi cevabı ve sağkalım analiz sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç çıkmamaktadır. Bu belirteçlerin hastalığın prognozunda önemli olduğunu gösteren çalışmalar her ne kadar bildirilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlılık arz etmeyen bu sonuçlara göre bu belirteçlerin klinik pratikte kullanılması henüz uygun görünmemektedir. Daha büyük prospektif randomize çalışmaların yapılmasıyla bu belirteçlerin rolü daha iyi anlaşılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
2. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008;134:1296-310.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
4. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-83.
5. Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J* 2003;17:984-92.
6. Maeda K, Nishiguchi Y, Kang SM, Yashiro M, Onoda N, Sawada T, et al. Expression of thrombospondin-1 inversely correlated with tumor vascularity and hematogenous metastasis in colon cancer. *Oncol Rep* 2001;8:763-6.
7. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999;9:211-20.
8. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
9. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H, Karaoğlanoğlu O, Yakut C, Ozalan S, et al. Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu: sekiz il, 2004-2006 değerlendirmesi. Available from: URL: <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>, 28.01.2010.

10. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1960.
11. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995;46:371-9.
12. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1496-501.
13. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437-46.
14. Dube C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:365-75.
15. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
16. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.

17. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765-78.
18. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-57.
19. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
20. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984;199:375-82.
21. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2936-43.
22. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61:1018-23.
23. Nagtegaal ID, Gaspar CG, Peltenburg LT, Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. Radiation induces different changes in expression profiles of

- normal rectal tissue compared with rectal carcinoma. *Virchows Arch* 2005;446:127-35.
24. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291–304.
25. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-60.
26. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-80.
27. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-5.
28. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.
29. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.

30. Sobrero A, Guglielmi A, Grossi F, Puglisi F, Aschele C. Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2000;27(Suppl 10):72–7.
31. Zhang ZG, Harstrick A, Rustum YM. Modulation of fluoropyrimidines: role of dose and schedule of leucovorin administration. *Semin Oncol* 1992;19(Suppl 3):10–5.
32. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Heim WJ, Wampler GL, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program study. *J Clin Oncol* 1989;7:425–32.
33. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
34. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 4097–106.
35. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the

- colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-64.
36. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.
37. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-27.
38. Iyer L, Ratain MJ. Clinical pharmacology of camptothecins. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42(Suppl): S31–S43.
39. Klein CE, Gupta E, Reid JM, Atherton PJ, Sloan JA, Pitot HC, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:638–47.
40. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 5):4–12.
41. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998;9:1053-71.
42. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 15):5–13.

43. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
44. Spaulding DC, Spaulding BO. Epidermal growth factor receptor expression and measurement in solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 14):45-54.
45. Porebska I, Harlozińska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 2000;21:105-15.
46. Messa C, Russo F, Caruso MG, Di Leo A. EGF, TGF-alpha, and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1998;37:285-9.
47. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–345.
48. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201–8.
49. Shia J, Klimstra DS, Li AR, Qin J, Saltz L, Teruya-Feldstein J, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2005;18:1350–6.

50. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFRtargeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235–46.
51. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92-8.
52. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:30–6.
53. Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N. Randomized trial of adjuvanttherapy in colon carcinoma: 10-year results of NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1128–32.
54. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321–6.
55. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989;7:1447–56.

56. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879–87.
57. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: results from the NSABP C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553–9.
58. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671–8.
59. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896–903.
60. Saini A, Norman AR, Cunningham D, Chau I, Hill M, Tait D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1859–65.

61. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
62. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
63. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-204.
64. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-61.
65. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-25.
66. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20:674-80.

67. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939–44.
68. O’Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246–50.
69. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356–63.
70. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes’ B versus Dukes’ C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349–55.
71. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracilbased adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797–806.
72. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care’s gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395–407.

73. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Atkins JN, Seay TE, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):LBA4.
74. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61:1408–16.
75. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58:22–8.
76. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21–9.
77. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502–7.
78. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB 3rd, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030–9.

79. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control—final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744–50.
80. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388–96.
81. Gunderson LL, Russell AH, Llewellyn HJ, Doppke KP, Tepper JE. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of smallbowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1379–93.
82. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski DA, Poys LF, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12: 1565–73.
83. Letschert JG, Lebesque JV, Aleman BM, Bosset JF, Horiot JC, Bartelink H, et al. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical Study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 1994;32:116–23.
84. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients

- receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1409–16.
85. Voelter V, Zouhair A, Vuilleumier H, Matter M, Bouzourene H, Leyvraz S, et al CPT-11 and concomitant hyperfractionated accelerated radiotherapy induce efficient local control in rectal cancer patients: results from a phase II. *Br J Cancer* 2006;95:710-6.
86. Dupuis O, Vie B, Lledo G, Hennequin C, Noirclerc M, Bennamoun M, et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II Study. *Oncology* 2007;73:169-76.
87. Machiels JP, Duck L, Honhon B, Coster B, Coche JC, Scalliet P, et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study. *Ann Oncol* 2005;16:1898-905.
88. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96:912-7.
89. Cancer and Leukemia Group B 89901, Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, Medema BE, Wadler S, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006;24:2557-62.

90. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752–5.
91. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated metanalysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766–75.
92. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firstline treatment for colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041–7.
93. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
94. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30.
95. Van Cutsem E, Douillard JY, Kohne CH. Toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1351–2.
96. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced

- colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
97. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866–75.
98. Jordan K, Kellner O, Kegel T, Schmoll HJ, Grothey A. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4:46-50.
99. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
100. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
101. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1539–44.
102. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive

- care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–8.
103. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-61.
104. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007;110:980-8.
105. Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, Hu E, Chan D, Malik I, et al. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:427-32.
106. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):15-8.
107. Gutierrez M, Giaccone G. Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:176-82.
108. Valtola R, Salven P, Heikkilä P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol* 1999;154:1381-90.
109. Lymboussaki A, Partanen TA, Olofsson B, Thomas-Crusells J, Fletcher CD, de Waal RM, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor

- C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. *Am J Pathol* 1998;153:395-403.
110. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–76.
111. Cascinu S, Graziano F, Catalano V, Staccioli MP, Rossi MC, Baldelli AM, et al. An analysis of p53, BAX and vascular endothelial growth factor expression in node-positive rectal cancer. Relationships with tumour recurrence and event-free survival of patients treated with adjuvant chemoradiation. *Br J Cancer* 2002;86:744-9.
112. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, De Vita F, Castellano P, et al. Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 2004;10:3490-9.
113. Konno H, Abe J, Kaneko T, Baba M, Shoji A, Sunayama K, et al. Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the liver metastasis of colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:516-23.
114. Maeda K, Nishiguchi Y, Yashiro M, Yamada S, Onoda N, Sawada T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in colorectal carcinoma. *Int J Mol Med* 2000;5:373-8.
115. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, Speziale NJ, Drab EA, Rubin DB. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg* 1995;222:695-9.

116. Zheng S, Han MY, Xiao ZX, Peng JP, Dong Q. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1227-30.
117. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841-4.
118. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
119. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10:145-7.
120. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-9.
121. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(Suppl 3):25-33.
122. Minhajat R, Mori D, Yamasaki F, Sugita Y, Satoh T, Tokunaga O. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of colon cancer: analysis using tissue microarrays and comparison with other endothelial markers. *Virchows Arch* 2006;448:127-34.

123. Fonsatti E, Sigalotti L, Arslan P, Altomonte M, Maio M. Emerging role of endoglin (CD105) as a marker of angiogenesis with clinical potential in human malignancies. *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3:427-32.
124. Fonsatti E, Altomonte M, Arslan P, Maio M. Endoglin (CD105): a target for anti-angiogenetic cancer therapy. *Curr Drug Targets* 2003;4:291-6.
125. Li C, Guo B, Bernabeu C, Kumar S. Angiogenesis in breast cancer: the role of transforming growth factor beta and CD105. *Microsc Res Tech* 2001;52:437-49.
126. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate* 2002;51:268-75.
127. Sutton CD, O'Byrne K, Goddard JC, Marshall LJ, Jones L, Garcea G, et al. Expression of thrombospondin-1 in resected colorectal liver metastases predicts poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:6567-73.
128. Sargiannidou I, Zhou J, Tuszynski GP. The role of thrombospondin-1 in tumor progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:726-33.
129. Adams JC. Thrombospondins: multifunctional regulators of cell interactions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:25-51.
130. Allegrini G, Goulette FA, Darnowski JW, Calabresi P. Thrombospondin-1 plus irinotecan: a novel antiangiogenic-chemotherapeutic combination that inhibits the growth of advanced human colon tumor xenografts in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:261-6.

131. Werther K, Christensen IJ, Br nner N, Nielsen HJ. Soluble vascular endothelial growth factor levels in patients with primary colorectal carcinoma. The Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:657-62.
132. Oshika Y, Masuda K, Tokunaga T, Hatanaka H, Kamiya T, Abe Y, et al. Thrombospondin 2 gene expression is correlated with decreased vascularity in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1785-8.
133. Seki N, Kodama J, Hashimoto I, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T. Thrombospondin-1 and -2 messenger RNA expression in normal and neoplastic endometrial tissues: correlation with angiogenesis and prognosis. *Int J Oncol* 2001;19:305-10.
134. Tokunaga T, Nakamura M, Oshika Y, Abe Y, Ozeki Y, Fukushima Y, et al. Thrombospondin 2 expression is correlated with inhibition of angiogenesis and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer* 1999;79:354-9.
135. Short SM, Derrien A, Narsimhan RP, Lawler J, Ingber DE, Zetter BR. Inhibition of endothelial cell migration by thrombospondin-1 type-1 repeats is mediated by β 1 integrins. *J Cell Biol* 2005;168:643-53.
136. N r JE, Mitra RS, Sutorik MM, Mooney DJ, Castle VP, Polverini PJ. Thrombospondin-1 induces endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis by activating the caspase death pathway. *J Vasc Res* 2000;37:209-18.

137. Ren B, Yee KO, Lawler J, Khosravi-Far R. Regulation of tumor angiogenesis by thrombospondin-1. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:178-88.
138. Yamashita Y, Kurohiji T, Tuszynski GP, Sakai T, Shirakusa T. Plasma thrombospondin levels in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:632-8.
139. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.
140. Yildiz R, Buyukberber S, Uner A, Yamac D, Coskun U, Kaya AO, et al. Bevacizumab plus irinotecan-based therapy in metastatic colorectal cancer patients previously treated with oxaliplatin-based regimens. *Cancer Invest* 2010;28:33-7.
141. Yu JX, Zhang XT, Liao YQ, Zhang QY, Chen H, Lin M, et al. Relationship between expression of CD105 and growth factors in malignant tumors of gastrointestinal tract and its significance. *World J Gastroenterol* 2003;9:2866-9.
142. Jayasinghe C, Simiantonaki N, Michel-Schmidt R, Kirkpatrick CJ. Endothelial VEGFR-3 expression in colorectal carcinomas is associated with hematogenous metastasis. *Oncol Rep* 2009;22:1093-100.

8. ÖZET

Bevasizumab Kombinasyonlu Tedavi Almış Olan Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Endoglin (CD105), Trombospondin-1 ve VEGFR-3'ün Tedavi Sonuçları ile Olan İlişkisi

Giriş: Anjiyogenez malign tümörlerin büyümesinde önemli bir basamaktır. Antianjiyojenik bir ajan olan bevasizumab kombinasyonlu kemoterapi alan metastatik kolorektal kanserli (MKRK) hastalarda tedavi etkinliği ile anjiyojenik faktörler olan CD105 (endoglin), trombospondin-1 (TSP-1) ve vasküler endotelial büyüme faktör reseptör-3 (VEGFR-3) arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntem: 42 MKRK'li hastanın klinikopatolojik özellikleri retrospektif olarak analiz edildi. Bu hastaların parafin bloklarındaki kanserli dokuda CD105, TSP-1 ve VEGFR-3'ün ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Hastalar kombinasyon tedavisi olarak bevasizumabı FOLFIRI, IFL, tek başına irinotekan ve FU/LV rejimleri ile birlikte almışlardı.

Bulgular: Ortanca yaşı 55 yıl (aralık, 29-78) olan 42 hasta değerlendirildi. Ortanca takip süresi 16 ay (aralık, 3,3-41) idi. TSP-1 ve VEGFR-3'ün ekspresyon oranı sırasıyla %11,9 ve %19 iken CD105 yaygın ekspresyonu %46 idi. Tedavi basamağı, CD105, TSP-1 ve VEGFR-3 ekspresyonuna göre genel cevap oranı, PFS ve OS sonuçları sırasıyla: birinci basamakta %16,7, 5 ay ve ulaşılamadı ve sonraki basamaklarda, %26,7, 6 ve 15 ay; CD105 yaygın boyanan grupta %13,3, 6 ve 10 ay ve CD105 zayıf boyanan grupta %31,6, 6 ve 19 ay idi; TSP-1 pozitif

grupta %0, 6 ve 13 ay ve TSP-1 negatif grupta %29,7, 6 ve 16 ay; VEGFR-3 pozitif grupta %12,5, 6 ve 15 ay ve VEGFR-3 negatif grupta %26,5, 6 ve 16 ay.

Sonuç: Bevasizumab kombinasyonlu kemoterapi ile tedavi edilen MKRK'li hastalarda bu belirteçlerin ekspresyonuna göre tedavi etkinliği açısından istatistiksel bir fark olmaması bunların MKRK'li hastalarda klinik olarak kullanılabilir prognostik öneme sahip olmadığını göstermektedir. Bu ilişkiyi daha açık bir şekilde ortaya koymak için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, anjiyogenez, CD105, Trombospondin-1, VEGFR-3, prognoz

9. SUMMARY

The Relation between Endoglin (CD105), Thrombospondin-1 and VEGFR-3 and Treatment Results in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab Combination Therapy

Background: Angiogenesis is an important step in growth of malignant tumors. The relationship between efficacy and angiogenic factors such as CD105 (endoglin), thrombospondin-1 (TSP-1) and vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with bevacizumab, antiangiogenic agent, combination chemotherapy were assessed.

Patients and Methods: The clinicopathological data of 42 MCRC patients retrospectively analyzed. The expressions of CD105, TSP-1 and VEGFR-3 were examined in paraffin block of these patients by immunohistochemical staining. Patients had bevacizumab in combination with FOLFIRI, IFL, irinotecan only and FU/LV regimens.

Results: Forty two patients with a median age of 55 years (range, 29-78) were evaluated. The median follow-up was 16 months (range, 3.3-41). The expression of TSP-1 and VEGFR-3 were 11.9% and 19%, respectively and 46% of patients showed widespread expression of CD105. The overall response rate, PFS and OS results according to treatment-line, CD105, TSP-1 and VEGFR-3 expressions as follows: in first-line, 16.7%, 5 months and not reached and in salvage therapy,

26.7%, 6 and 15 months; in CD105 widespread staining group 13.3%, 6 and 10 months and in CD105 weak staining group 31.6%, 6 and 19 months; in TSP-1 positive group 0%, 6 and 13 months and in TSP-1 negative group 29.7%, 6 and 16 months; in VEGFR-3 positive group 12.5%, 6 and 15 months and in VEGFR-3 negative group 26.5%, 6 and 16 months, respectively.

Conclusion: Non-significant treatment efficacy according to expression of these angiogenic markers in patients treated with bevacizumab combination chemotherapy showed that they have no clinically applicable prognostic significance in MCRC patients. Large prospective studies were necessary to establish this relationship clearly.

Key words: Colorectal cancer, angiogenesis, CD105, Thrombospondin-1, VEGFR-3, prognosis



T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSTY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Anti-Anjiyojenik tedavi almış olan kolorektal kanserli hastalarda endoglin (CD-105), VEGFR-3 ve Trombospondin-1'in tedavi cevabı ile olan ilişkisi"		
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Doç.Dr.Uğur Çoşkun		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:160	Tarih : 21 Nisan 2008		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya, amaç, gerekçe, yaklaşım, yöntemler ve aydınlatılmış onamın yeterliliği yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.			

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, HELSİNKİ BELGESİ, BİYOTİK SÖZLEŞMESİ

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Türköz GÜRSEL BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Leyla MEMİŞ ÜYE	Patoloji	G.Ü.T.F Patoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	xx E H	xx E H	
Prof.Dr.Ayla GÜLEKON ÜYE	Dermatoloji	G.Ü.T.F Dermatoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Fatma AKAR ÜYE	Ecz.Fak. Farmakoloji	G.Ü.E.F Ecz.Fak. Farmakoloji	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Candan TUNCER ÜYE	Gastroenteroloji	G.Ü.T.F İç Hast. A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x E H	xx E H	
Prof.Dr.E.Ferda PERÇİN ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Canar ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x E H	X E H	Katılmadı
Doç.Dr.Kenan HİZEL ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	E	x E H	X E H	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x E H	xx E H	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x E H	X E H	Katılmadı

* Araştırma İle İlişki

** Toplantıda Bulunma