

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLOREKTAL KANSERLERDE VİTAMİN D RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRE İLE
İLİŞKİSİ ve PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. MEHMET SEZGİN PEPELER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. MURAT TÖRÜNER
PROF. DR HAKAN AKBULUT**

ANKARA

2011

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

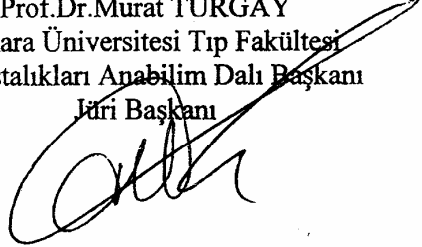
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

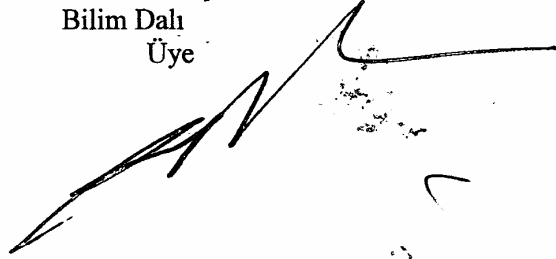
“Kolorektal Kanselerde Vitamin D Reseptör Ekspresyonunun Kolorektal
Kanselerde Evre İle İlişkisi ve Prognoz Üzerine Etkisi” başlıklı, Dr.Mehmet Sezgin
Pepeler’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 10 /03 / 2011

Prof.Dr.Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

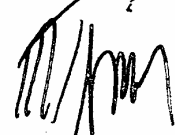


Prof.Dr.Murat Faik ERDOĞAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı
Üye



Prof.Dr.Murat TÖRÜNER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Turgay, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü kolaylığı gösteren Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fikri İçli'ye, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren, deneyimlerini esirgemeyen ve tez danışmanım olmayı kabul eden değerli hocalarıma Prof. Dr. Murat Törüner ve Prof. Dr. Hakan Akbulut'a, değerli vaktini ayıran Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'nden Doç. Dr. Berna Savaş'a teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen başta dostum Dr. Ozan Yazıcıya ve Dr. Serpil Ergüllü Eşmen ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tıp doktoru olma kararına saygı gösteren, sevgilerini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim başta babam Davut Pepeler ve annem Nezahat Pepeler'e ve tüm aileme teşekkürüm sonsuz olacaktır.

Dr. Mehmet Sezgin Pepeler

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.1.İnsidans.....	2
2.1.2 Mortalite sıklığı.....	2
2.2. ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.2.1. Herediter Faktörler ve Sendromlar.....	3
2.2.2. Sporadik Kanser ve Adenomatöz Polipler.....	4
2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	4
2.2.4. Diğer Yüksek Riskli Durumlar.....	4
2.2.5. Çevresel Faktörler.....	6
2.2.6. Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler.....	6
2.2.7. Kolorektal kanser ve Vitamin D Reseptör İlişkisi.....	8
2.3. HİSTOPATOLOJİ.....	14
2.4. KOLOREKTAL KANSER GELİŞİMİNE YOL AÇAN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER.....	15
2.5. KOLOREKTAL KANSER KLİNİĞİ.....	16
2.6. KOLOREKTAL KANSERLERİN LOKALİZASYONU.....	17
2.7. KOLOREKTAL KANSERLERDE TEŞHİS.....	18
2.7.1. Farklı Teşhisler.....	18
2.8. TÜMÖR EVRELENDİRMESİ.....	19
2.8.1. Klinik Evreleme.....	20
2.8.1.1. Bilgisayarlı Tomografi.....	20
2.8.1.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme.....	21
2.8.1.3. Endoskopik Ultrasound.....	21

2.8.1.4. Pozitron Emülsiyon Tomografi.....	21
2.8.2. İntraoperatif Değerlendirme.....	21
2.8.3. Tümör Markırları.....	22
2.9. KOLOREKTAL KANSER PROGNOZU.....	23
2.9.1. Diğer Prognostik Faktörler.....	24
2.9.1.1. Kategori I.....	25
2.9.1.2. Kategori IIA.....	27
2.9.1.3. Kategori IIB.....	27
2.9.1.4. Kategori III.....	28
2.9.1.5. Kategori IV.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.2. Vitamin D Reseptör Değerlendirmesi.....	30
3.3. İstatiksel Analiz.....	30
3.4. Etik Kurul Onay	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. ÖZET.....	42
7. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	44
8. KAYNAKLAR.....	46
Ekler	
Ek-1 Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

KRK	:	Kolorektal kanser
VDR	:	Vitamin D Reseptörü
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
HNPCK	:	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
OR	:	Odds Ratio
FAP	:	Familiyal Adenomatöz Polipozis
APK	:	Adenomatöz Polipozis Koli
DM	:	Diabetes Mellitus
IGF-1	:	İnsulin Like Growth Factor 1
IGF-BP-3	:	İnsulin Like Growth Factor Binding Protein-3
RXR	:	Retinoid X Receptor
TNF α	:	Tumor necrosis faktör alfa
NSAİİ	:	Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
LCA	:	Litecolic acid
DCC	:	Deleted in colorectal cancer
EGFR	:	Epidermal Growth Factor Receptor
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
EUS	:	Endoskopik ultrasonografi
PET	:	Pozitron emisyon tomografisinin
CEA	:	Karsinoembriyonik antijen
Ark	:	Arkadaşları

ASCO	:	American Society of Clinical Oncology
RT	:	Radyoterapi
KT	:	Kemoterapi
MSI	:	Mikrosatellit instabilite
SEER	:	Surveillance Epidemiology and End Results
FI3K	:	Fosfotidilinositol 3 kinaz
RAS-MAPK	:	RAS mitogen activated protein kinase
DKK	:	Dekstran kaplı kömür

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
1.1. Vitamin D reseptör etki mekanizması	11
2.1. Genel Sağkalım Kaplan Meier Eğrisi.....	36
2.2. VDR(+) ve VDR(-) vakalarda Genel Sağkalım Kaplan Meier Eğrisi.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. TNM Evreleme Yöntemi.....	19
2.2. Kolon Kanserinde 5 yıllık yaşam süresi.....	23
2.3. Rektum Kanserinde 5 yıllık yaşam süresi.....	24
4.1. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	33
4.2. Vit D reseptör değerlendirmesine alınan hastaları demografik ve klinik özellikleri .	34
4.3. Metastatik lenf nodu durumu ile perinükleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki.....	35
4.4. Seroza infiltrasyonu ile perinükleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki.....	35
4.5. Perinükleer vit D reseptör pozitifliği ile nüks etme süresi arasındaki ilişki...	36

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser, Gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseridir. Kolorektal kanser(KRK), tüm kansere bağlı ölümler arasında Akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 55'tir. Ortalama görülme yaşı; erkeklerde 63, kadınlarda 62 yaşıdır. Yaklaşık olarak her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD) 146 970 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Bunlardan ortalama 106 100 tane vaka kolon kanseri, 40 870 tane vaka rektal kanserdir [1]. ABD’de yıllık yaklaşık olarak 49 920 kişi KRK nedeni ile ölmektedir. Bu sayı tüm ölümlerin yaklaşık olarak % 9'unu oluşturmaktadır. Bütün bu korkutucu istatistiklere rağmen erken tanı konulduğunda tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. KRK etyolojisinde diyet önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda popüler bir vitamin olan vitamin D de KRK’den koruyucu faktörler arasında yer almaktadır. 1999'da M G Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vit D reseptör ekspresyonunun, kolorektal kanser hücrelerinde hücrel differansiyasyon ve hastalık evresi ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın amacı, KRK hücrelerinde vit D reseptör(VDR) ekspresyonunun tespiti ve bu reseptör ekspresyon derecesi ile, KRK prognoz ve evresinin ilişkisi olup olmadığını tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMIYOLOJİ

2.1.1. İnsidans

Yaş, sporadik KRK de major risk faktörlerinden birisidir. KRK insidansı, 40-50 yaşlarında önemli derecede artmaktadır. Her 10 yılda bir KRK insidansı artmaktadır [1]. ABD'de 2001-2005 yılları arasında her 100 000 kişiye; erkeklerde 61,2; kadınlarda 44,8 oranında KRK saptanmıştır. Dünyada KRK insidansının yüksek olduğu yerler; Kuzey Amerika, ABD ve Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Danimarka, İsveçdir [2]. İnsidansın en düşük olduğu yerler, Hindistan, Güney Amerika ve Afrika'dır. Japonyada daha önceleri düşük olan rastlanma oranı, günümüzde İngiltere'deki gibi orta seviyelere yükselmiştir. Bu çarpıcı coğrafi insidans farklarında; çevresel faktörler özellikle de diyet alışkanlıkları sorumlu tutulmaktadır.

2.1.2.Mortalite sıklığı

KRK'e bağlı mortalite ABD ve diğer batı ülkelerinde 1980'lerden sonra azalmıştır. Mortalite azalmasında yer alan etkenler; hastalığın erken evrede yakalanması, etkin tedavi rejimlerinin kullanılmasıdır. KRK'e bağlı mortalite oranı en az olan ülke ABD'dir. Sık KRK görülmesine rağmen mortalite riskinin az olmasının nedenleri; erken evrede yakalanarak etkin tedavinin yapılmasıdır. 5 yıllık yaşam oranı en az olan ülkeler Çin (%32)ve Doğu Avrupa(%30)'dur.

2.2. KOLOREKTAL KANSER ETYOLOJİSİ ve RİSK

FAKTÖRLERİ

KRK etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Aile öyküsü kadar fiziksel aktivitenin de özellikle kolon kanseri etyolojisinde önemli bir rol oynadığını gösteren yayınlar mevcuttur [3]. Otozomal dominant geçen birçok spesifik genetik hastalık kolon kanseri oluşum riskini artırmaktadır. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCKRK) ve Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ailevsel kolon kanser sendromlarından en sık görülenleridir. Tüm KRK vakalarının %5 ini oluşturmaktadır [4].

2.2.1. Herediter Faktörler ve Sendromlar

KRK hastalarının %25'inde aile hikayesinin var olması hastalığın kalıtsal yatkınlığının olduğunu düşündürür. Kalıtsal kolon kanserleri, polipozis sendromları ve nonpolipozis sendromları olarak iki ana gruba ayrılır [4].

Polipozis Koli (Kolonun Familial Adenomatöz Polipozisi-FAP): Herediter bir hastalık olup % 80 malign transformasyon gösterir. Otozomal dominant geçer. KRK'lerin %1' ini oluşturmaktadır. Adenomlardan gelişmektedir. Bu adenomlar çocukluk çağında meydana gelmektedir. Semptomlar ortalama 16 yaşında ortaya çıkar ve takipsiz vakaların %90'ında kolon kanserinin klinik olarak ortaya çıkması ortalama 45 yaşlarındadır. Kolonda polip sayısı 100 veya üzeridir. Polipozis koli; neoplastik ve normal hücrelerin her ikisinde de 5. kromozomun (Adenomatöz polipozis koli (APK) geni içerir.) uzun kolunda bozulma ile ilişkilidir [4]. Bu APK geninin kaybı neoplastik gelişimi engelleyecek proteinleri üreten tümör süpressör genlerin yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Polipozis koli grubuna giren bazı özel sendromlar bulunmaktadır. Bunlar Gardner ve Turcot sendromlarıdır. Gardner sendromunda; kolonda poliplerin yanı sıra yumuşak doku ve kemik tümörleri, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, mezenterik desmoid tümör, ampullar kanserlerin varlığı ile birlikte kolonda polipler mevcuttur.

Hereditör Non-polipozis Kolon Kanseri (HNPKK) Sendromları

(Lynch sendromu I ve II): Otozomal dominant geçen hastalık tipidir. FAP'den daha sık görülmekte olup sıklığı %1-5 civarındadır. Histolojik olarak KRK olduğu saptanan 3 ya da daha fazla akraba varlığı, bunlardan birinin birinci derece akraba olması, ailede bir veya daha fazla 50 yaşından önce KRK tanısı olması ve en az iki kuşakta KRK varlığı ile karakterizedir. HNPKK özellikle mismatch tamir genleri olan hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. HNPKK en çok sağ kolonda gözlenmektedir. Tanı yaşı ortalama 48'dir. Lynch I sendromunda sadece kolon kanseri söz konusu iken, Lynch II sendromunda; meme, uterus, over, mide, ince bağırsak, renal pelvis, üreter, pankreatikobiliyer sistem kanserleri gibi ekstrakolonik adenokanserler de görülmektedir [5].

2.2.2. Sporadik Kanser veya Adenomatöz Polipler

Kişisel öyküde adenomatöz polip öyküsünün olması, KRK riskini artırmaktadır. Tek tümör bölgesi olan KRK hastalarında postoperatif 5 yıl içinde metakronik primer kanser gelişme riski %1,5-3'dir. >1 cm adenomatöz veya villöz ve tubulovillöz poliplerden KRK gelişme riski artmıştır [6]. Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabada KRK görülme riski, normal popülasyona göre 1.7 kat artmaktadır. Bu risk iki adet birinci derece akrabada KRK olması ve görülme yaşının 55 yaş altında olması durumunda daha çok artmaktadır [7].

2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Kolon kanser insidansı, uzun süre inflamatuvar barsak hastalığı hikayesi olan bireylerde artmıştır. Hastalığın ilk 10-20 yılında %0,5 /yıl oranında artarken sonraki yıllarda %1/yıl artar [8,9]. Ülseratif kolit ile birlikte primer sklerozan kolanjit birlikteliğinde risk daha çok artmaktadır [8]. Tanı tarihinden 25 yıl sonra, hastaların %8-30'unda kanser gelişebilmektedir. Risk pankolitli genç hastalarda, normal popülasyona göre 5-15 kat artmıştır [10]. Sistemik inflamasyon belki de kolon kanseri için bir risk faktörüdür. Buradan yola çıkarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların koruyucu etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

2.2.4. Diğer Yüksek Riskli Durumlar

Streptokokkus bovis bakteriyemisi: Bilinmeyen nedenlerle dolaylı, bu fekal bakteri nedeni ile endokardit ve sepsis gelişen bireyler, okült kolorektal kanser ve Üst gastrointestinal kanser açısından yüksek insidansa sahiptir.

Üreterosigmoidostomi: Üreterosigmoidostomi ile konjenital mesane ekstrofilerinin düzeltilmesinden 15-30 yıl sonra %5-10 kolon kanser insidansı mevcuttur. Neoplazi, kolon mukozasına idrar ve feçesin kronik olarak etki ettiği üreteral implantın distal bölümünde oluşmaktadır.

Tütün kullanımı: Sigara kullanımı, KRK artmış insidansı ve KRK'e bağlı mortalite ile ilişkilidir. 106 gözleme dayalı meta-analiz çalışmasında, sigara içenlerde içmeyenlere göre KRK gelişme riski artmıştır. (RR 1.18, 95% CI 1.11-1.25) [11]. İnsidans ve mortalite riski, özellikle rektum kanserinde daha belirgindir. Sigara kullanımı, adenomatöz polip gelişiminde, özellikle de yüksek riskli polip gelişiminde risk faktörüdür [11].

Diyabetes mellitus ve İnsülin direnci : Diabetes mellitus(DM)'un kolon kanseri riskini artırdığı bilinmektedir [12]. 15 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde toplam 2.593.935 kişinin arasında, diyabetiklerde KKK gelişme riski diyabetik olmayan kişilere göre %30 daha fazla görüldüğü saptanmıştır. (RR 1.30, 95% CI 1.20-1.40) [13]. Diyabet ve kolon kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan hipotezlerden birisi, hiperinsülineminin etkileri ile ilgilidir. İnsülin, kolonik mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerinin oluşumunu stimüle etmektedir [14-16]. 14.916 erkeğin katıldığı prospektif bir çalışmada İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve IGF binding protein-3 (IGFBP-3)'nin plazma düzeyleri ile KKK gelişme riski arasına ilişki olduğu saptanmıştır [17].

Kolesistektomi: Kolesistektomi ve sağ taraf kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı yayınlarda bildirilmiştir. Yaklaşık 33 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçiren 278.460 hastanın katıldığı çalışmada sağ taraf kolon kanseri riskinin artmış olduğu saptanmıştır (standart insidans oranı 1.16) [18].

Alkol: Birçok çalışmada alkolün KKK gelişim riskini artırdığı saptanmıştır [19-21]. Özellikle 45g/gün den fazla tüketim olduğu zaman risk daha çok artmaktadır.

Obezite: 2 büyük prospektif kohort çalışmasında KKK riskinin normal kilolu kişilere göre 1,5 kat arttığı saptanmıştır (normal vücut kitle indeksi 18,5-24,9kg/m²) [22, 23].

Akromegali: Kolonik adenom ve Gastrointestinal sistem kanser görülme sıklığı Akromegalide artmış sıklıktadır [24, 25]. 103 Akromegalili hastanın katıldığı prospektif kontrollü çalışmada kontrol grubunda adenomatöz polip görülme sıklığı %8 iken akromegalili kişilerde görülme yüzdesi %22 saptanmıştır. Akromegalide peroksizomal proliferatif- aktive edici faktör (PPAF) geninin ekspresyonunun azalmasının da KKK gelişim riski ile ilgili olabileceği belirtilmiştir [26].

BRCA gen mutasyonu: Klinik kanser riskini araştıran bir çok çalışmada BRCA-1 mutasyonunun kolon kanseri riskini 2 kat artırdığı saptanırken [27, 28] diğer toplum bazlı çalışmalarda ilişkinin olmadığı saptanmıştır [29].

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan radyoterapi : Büyük veri tabanlı çalışmalarda prostat kanserinde uygulanan radyoterapinin rektal kanser riskini artırdığı saptanmıştır [30].

2.2.5. Çevresel faktörler:

Diyet: KKR'den ölümler; serum kolesterol konsantrasyonunda yükselmeler, yüksek kalori tüketimine yol açan katı ve sıvı yağ kullanımı ile direkt ilişkilidir. Diyetin kolorektal kanseri artırıcı olduğuna dair bir hipotezde, hayvansal yağların alınması ile normal safra asitlerinin kanserojenlere dönüşmesi ve bununla birlikte barsak mikroflarasında orantılı olarak anaerobların artışı sorumlu tutulmaktadır. Bir diğer hipotez lifli besinlerin alımı ile ilgilidir. Liften zengin beslenme, barsak geçiş zamanını hızlandırmaktadır. Bu etki nedeni ile kolon mukozasının potansiyel kanserojenlere maruz kalması azalmakta ve fekal hacmin artması ile birlikte kanserojenlerin etkilerinin hafifletildiği öne sürülmektedir [31]. Ancak bu teori artık kabul görmemektedir. Liften fakir diyet; kronik konstipasyon ve divertikulozise yol açabilmektedir.

Veriler tam olarak göstermese de kırmızı et tüketimi veya işlenmiş et tüketimi, KKR artmış riski ile özellikle de sol kolon kanserinin artmış riski ile ilişkilidir [32]. Yağsız kırmızı et tüketimi daha az risk oluşturmaktadır [33]. Kafein ihtiva eden içecekler (kahve ve çay) ve KKR arasında ilişki net olarak belirtilmemiştir. 12 vaka-kontrol meta-analiz çalışmasında yüksek kahve tüketiminin KKR riskini azalttığı saptanmıştır [34].

2.2.6. Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler

Diyet: Birçok epidemiyolojik çalışma, yüksek miktarda sebze ve meyve tüketiminin KKR'den koruyucu olduğunu göstermektedir [35, 36]. Yüksek miktarda tüketim ile düşük miktarda tüketenler kıyaslanmış ve rölatif risk 0,5 saptanmıştır [36]. 14 kohort çalışmasının sonucunda (n> 750000), günlük toplam 800 gram sebze ve meyve tüketenlerin, 200 gramdan az tüketenlere göre distal kolon kanser riskini azalttığı, (RR 0,74) ama proksimal kolon kanser riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır [37]. Büyük epidemiyolojik çalışmalar uzun süre kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin distal kolon kanser riskini artırdığı saptanmıştır [38]. Kısa süreli takipli çalışmalarda ise önemli bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır [39].

Folik asid: Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler sonucunda, folik asidin kolon dokusunda bulunan kanser dokularının sayısını azalttığı saptanmıştır [40]. Folik asidin KKR önleyici etkisi henüz açık değildir. Hemşire Sağlık çalışma grubunun yaptığı bir çalışma sonucunda folik asidin koruyucu etkisinin olması için 400 ug/gün kullanımı gerekmektedir [41]. Folik asidin KKR'den koruyucu etkisinin ortaya çıkmasını etkileyen faktörlerden birisi, folat metabolizmasında rol alan metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin genetik yapısıdır [42]. Kolonik adenomu

olan hastaların katıldığı 2 kontrollü çalışmada folik asid desteğinin adenom oluşum riskini azaltmadığı saptanmıştır [43, 44].

Kalsiyum: Diyetle kalsiyum ihtiva eden yiyeceklerin tüketimi koruyucu faktördür [45]. Hemşire Sağlık Çalışma grubunun (87.998 kadın) ve Profesyonel Sağlık Takip Çalışması grubunu yaptığı (47,344 erkek) çalışmada yüksek kalsiyum alımının (>1250 mg/gün) düşük kalsiyum alımına göre (<500mg/gün) ,distal kolon kanser riskini önemli derecede azalttığı (rölatif risk 0,65, %95 CI, 0,43-0,98), proksimal kolon kanser riskini ise azaltmadığı saptanmıştır. (RR 1.14, %95 CI, 0,72-1.81) [46]. Bir çalışmada kalsiyumun koruyucu etkisinin vit D reseptör genetiğine bağlı olduğu saptanmıştır [47]. Kontrollü çalışmalarda kalsiyum desteğinin sadece normal vitamin D düzeyi olanlarda faydalı olabileceği önerilmektedir [48]. Kalsiyum KRK riski azaltıcı etkisini; toksik olan safra asitlerini ve iyonize yağ asitlerini bağlayarak ve bunları kolon lümeninde insolubul hale sokarak veya direkt olarak hücre proliferasyonunu, stimülasyonunu, diferansiyasyonunu azaltarak ve kolonik mukozada apoptozisi indükleyerek yapmaktadır [49]. Kalsiyumun KRK den koruyucu etkisi 25 OH vit D'ye göre daha azdır.

Balık tüketimi: Omega 3 yağ asidi ihtiva eden balık tüketimi ile KRK insidansının azaltıldığı saptanmıştır. Prospektif meta-analiz kohort çalışmasında KRK riskinin yüksek miktarda balık tüketenlerde daha düşük insidansa sahip olduğu saptanmıştır [50].

Fiziksel aktivite: Gözleme dayalı yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin KRK'den koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır. 52 çalışmadan oluşan meta-analizde düzenli egzersiz yapanlarla yapmayanlar arasında kadın ve erkeklerde %24 oranında azalmış risk olduğu saptanmıştır [51]. Düzenli yapılan egzersizin KRK'den koruyucu etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili herhangi bir müdahale çalışması bulunmamaktadır.

İlaçlar:

Aspirin ve NSAİİ: Ne kadar süre ilaç kullanımı ile kolon kanseri önleyici etkinin ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir. Artmış apoptozisin ve siklooksijenaz-2 inhibisyonunun tümör hücre büyümesini önledikleri bilinmektedir.

Postmenopozal hormon tedavisi: Kombine östrojen ve progesteron tedavisi alan postmenopozal kadınlarda KRK riskinin azaldığı saptanmıştır [52]. Bu sonuçlara rağmen postmenopozal kadınlarda koruyucu olarak kullanılacak bu ilaçlar, uzun süreli kullanımlarında oluşabilecek önemli yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir.

Statin tedavisi: Gözleme dayalı yöntemler statin tedavisinin birçok kansere karşı koruyucu etkisinin olduğunu gösterse de bu konu henüz tartışmalıdır. KKK, hücre döngüsünün apoptozisini indüklemektedir. KKK'de Moleküler Epidemiyoloji Çalışmasında yapılan populasyon bazlı vaka-kontrol çalışmasında KKK tanısı konulan 1953 vaka ve 2015 populasyon bazlı kontrol grubu en az 5 yıllık süreçte karşılaştırılmış [53]. Sonuçta önemli derecede risk azalması saptanmıştır. (OR 0,53, 95% CI, 0,38-074)

Antioksidanlar: 8 adet vaka-kontrol çalışmasında kolorektal adenomların oluşumunun önlenmesinde primer ve sekonder koruyucu etkisi saptanmamıştır [54].

2.2.7. Kolorektal Kanseri ve Vitamin D Reseptör (VDR) İlişkisi

1980'de Garland ve arkadaşları, dünyanın Kuzeyi ve Güneyinde kanser görülme sıklığı açısından farklılığı araştırmışlar, sonuçta dünyanın kuzey kısmında kanser riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bunu deride UV ışınlarının indüklediği vit D sentezine bağlı olabileceğini savunmuşlardır [55]. Stoorvogel ve arkadaşlarının 1991'de yaptığı çalışmada prostat kanserinden Vit D'nin koruyucu rolünün olduğu gösterilmiştir [56]. 1,25(OH)2D3'ün proliferen olan hücrelerde (deri, meme, kolon ve prostat) büyümeyi inhibe edici etkisini ilk kez Colston ve arkadaşları 1981 de göstermiştir[57]. Daha sonra kolon [58], meme [59], prostat [60] tümör hücrelerinde de bu etki gösterilmiştir. Giovannucci'nin 2006 da yaptığı çalışmada yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile kolon, meme, prostat kanser riskinin ve ölüm oranlarının azaldığı gösterilmiştir [61]. Yapılan İn vitro çalışmalarda, 1,25(OH)2D3'nün hücre büyümesi üzerine inhibe edici etkisi; özellikle prostat, kolon, safra kesesi, meme, maliy hücrelerinde ve lösemide gösterilmiştir.

Vit D'nin apoptotik etkisi; MCF-7 meme kanser hücrelerinde [62], kolon kanser hücrelerinde [63], prostat kanser hücrelerinde gösterilmiştir.

Vit D aynı zamanda birçok immün sistem hücrelerini de etkilemektedir [64]. İmmüntolerans ve immünsupresyon yapmaktadır. Dendritik hücre differansiyasyonu ve fonksiyonlarını değiştirmektedir [65]. T helper hücre aktivasyonu için gerekli NFkb yolağını baskılamakta ve immünsupresyon için gerekli olan T hücre aktivitesini artırmaktadır [66]. Bu aktiviteleri ile dokuları proinflatuvar streten ve kanserden koruduğu düşünülmektedir.

VDR ilk kez tavuk bağırsaklarında keşfedilmiştir. İnsan VDR kod sırası ilk kez 1988 de belirlenmiştir [67]. VDR gen kodu 12q14'de bulunmakta olup 8 ekzon bölgesi içermektedir. VDR hedef hücrelerde sitoplazma ve nukleusta bulunmaktadır. 1,25(OH)2D3, hücreye serum vitamin D bağlayıcı protein yardımı ile diffüzyonla girmekte ve VDR'ye bağlanmaktadır. Vit D yüksek afiniteli nukleer reseptöre sahip olup steroid hormon reseptörlerinde bulunan özelliklere sahiptir. Ligand bağımlı olarak gen ekspresyonunu regüle etmektedir [68]. 1,25(OH)2D'nin VDR bağlanması ile birlikte retinoid X reseptör de(RXR) aktive olmaktadır. Bu aktivasyon işlemi ile RXR-VDR-ligand kompleksi sitoplazmadan nukleusa geçmektedir [69]. Nukleusa geçince bu kompleks gen transkripsiyonunu regüle etmektedir [68].

Vit D reseptörü antitümöral etkisini aktif metaboliti olan 1,25(OH)2D3 üzerinden gerçekleştirmektedir. Vit D ve KKK ile ilgili yapılan çalışmalarda kolonik epitel hücrelerinin 25 (OH) vit D3 ve 1 alfa hidroksilaz eksprese ettikleri bilinmektedir. Vit D reseptörü normal kolonik epitel hücresinde düşük olmasına rağmen poliplerde ve iyi differansiye tümör hücrelerinde artmaktadır. Vit D KKK gelişimi üzerine etkisini; hücre proliferasyonunu azaltarak, anjiyogenezi inhibe ederek, hücre differansiyasyonunu destekleyerek, apoptozisi stimüle ederek göstermektedir [70].

1,25(OH)2D3, major etkisini; hücre siklus fazlarından G1/S'i inhibe ederek göstermektedir. Bunu siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27 ve p21'i upregüle ederek ve siklin D1'i inhibe ederek göstermektedir. Direkt olarak Bcl-2 ailesini ve stres ile aktive olan protein kinaz yolağını etkileyerek, hem de indirekt olarak İnsülin-like growth faktör reseptör ve Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF alfa) üzerinden apoptozisi indüklemektedir [71]. Ayrıca indirekt olarak, TGF-beta'yı upregüle , EGFR'i downregüle etmektedir. Tümör invazyon ve metastazını inhibe edici etkisini ise serin proteinaz, metalloproteinaz, anjiyogenezi inhibe ederek göstermektedir. 1 alfa hidroksilaz ve vit D reseptörünün sellüler ekspresyonu; poliplerin histopatolojik yapısı ile ilgili erken bir belirteç olarak bilinmektedir. Vit D reseptörü (VDR) ve 1,25(OH)2D3; KKK hücrelerinde proliferatif etkiyi azaltırken differansiyasyonu artırmakta ve karsinogenezi inhibe eden genlerin transkripsiyonunu değiştirmektedir [72]. Bazı meme kanser hücreleri, vit D döngüsü ile ilgili

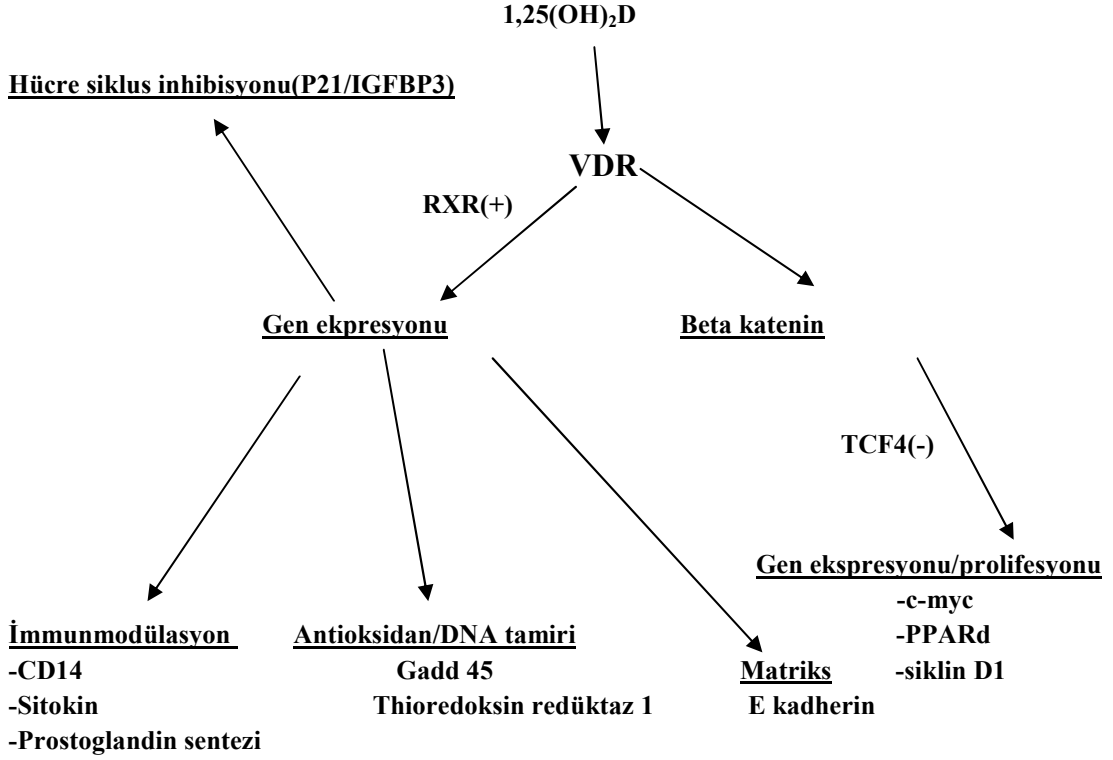
enzimlerin fonksiyonlarını değiştirerek veya VDR fonksiyonunu downregüle ederek 1,25 OH D'ün vit D reseptörüne karşı duyarlılığını kaybettirmektedir.

Hem 1 alfa hidrosilaz hem de VDR ekspresyonu metastatik dokularda ihmal edilebilir şekilde düşüktür. Damien Matusiak ve arkadaşlarının normal ve maliyn kolon epitel hücrelerinde vit D reseptör ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmalarının sonucunda normal kolon hücrelerinde nükleer/sitoplazmik VDR oranının 4'ün üzerinde olduğu, KRK maliyn transformasyonu olan erken evre lezyonlarda ise oranın 1'in altında olduğu görülmüştür. Kötü differansiye KRK'de ve rejyonel lenf nodu metastazı olan durumlarda ise bu oran 0,4-0,9 saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada VDR olmayan farelerde sellüler proliferasyon markerlarının azaldığı ve DNA oksidatif stress marker değerlerinin arttığı gösterilmiştir [73]. VDR düzeyinin, farelerde yapılan çalışmalarda nükleer hücre antijen proliferasyonu ve cyclin D1 (sellüler proliferasyon markırı) ile ters ilişkiliyken, 8 hidroksi 2 deoksijenaz düzeyi (inen kolonda oksidatif stress önleyici markırıdır) ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır [73]. Bu sonuca göre 1,25(OH)2D3, oksidatif etkiden DNA'nın korunmasında ve hiperproliferasyonu önlemede etkili olmaktadır. İyi differansiye KRK hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz enzim ekspresyonu, yanındaki normal dokuya göre artmış bulunmaktayken, kötü differansiye KRK hücrelerinde ve lenf nodu metastazı olan KRK'de (differansiyasyon derecesine bakılmaksızın) enzim ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir [74].

Vit D'nin antiproliferatif etkisinin tamamen kalsiyumdan bağımsız olması net değildir. Vit D'nin invitro kolon kanseri hücrelerine etkisi ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile değişmektedir. Kalsiyum kanal blokörlerinin tedaviye eklenmesi ile antiproliferatif etkinin azaldığı görülmüştür [58].

Hücre çalışmaları, 1,25(OH)2D3'nin VDR'e, 25(OH)vitD2'den 1000 kat daha fazla bağlandığını gösterebilir, populasyon bazlı çalışmalar kanser riski ile ilişkili olan serum metabolitinin 25(OH)vit D2 olduğunu göstermiştir. Nedeni olarak 1,25(OH)2D3'in lokal olarak böbrek dışında ekstrarenal olarak CYP27b1 enzimi üzerinden sentezlendiğidir. Bu enzim böbrekte düşük oranda bulunmakta olup; deri, lenf nodları, kolon, pankreas ve adrenal medulla, beyin, plasenta, [75] prostat epitel hücresi [76], MCF-7 meme kanser hücresinde [77] bol bulunmaktadır. Bir hipoteze göre serumda yüksek düzeyde bulunan 25(OH) vit D, CYP27b1in etkisi ile

ekstrarenal dokularda lokal olarak 1,25(OH)₂VitD'ye dönmemektedir. Bu yolak üzerinden kolonosit proliferasyonuna etki etmektedir.



Şekil. 1.1 VDR etki mekanizması

Normal hücreler 25(OH) vit D tedavisine büyümeyi inhibe ederek etki göstermekteyken, azalmış CYP27b1 aktivitesi olan kanser hücrelerinde bu etki görülmemektedir. CYP27b1 ekspresyonu insan metastatik kolon tümör hücrelerinde bulunmamaktadır [78]. Kanser ilişkili bu CYP27b1 değerleri her kanser hücresinde azalmamaktadır. Örneğin Friedrich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CYP27b1'in normal meme dokusunda bulunmaktayken maliyn meme dokusunda daha yüksek oranda olduğunu saptamışlar [77].

Vitamin D metabolitlerinin degradasyonunda görev alan 25 hidroksivitaminD-24 hidroksilaz (CYP24) kanser oluşumunda etkilidir. Yapılan bir çalışmada; CYP24 mRNA ekspresyonunun kolorektal kanser dokusunda bitişik normal dokuya göre arttığı tespit edilmiştir [79].

Vit D'nin kanserden koruyucu rolu ile doz ilişkisini belirleyen iki durum vardır. Birisi yüksek vit D değerlerinin kanser koruyucu etkisinin olması, olası gelişecek tümör hücresindeki CYP27b1 değerlerine bağlıdır. CYP27b1 değeri düşükse vitD'nin koruyucu etkisinin olması için daha yüksek dozlarına ihtiyaç vardır. İkincisi, CYP24 aktivitesinin yükselmesi ve/veya VDR değerlerinin veya sinyalinin azalması durumunda yüksek vit D değerlerine ihtiyaç vardır [58].

Vit D reseptör yoğunluğu, hiperplastik polip ve erken evre tümör hücrelerinde artmaktayken, geç evrelerdeki tümörlerde azalmaktadır [80, 81].

Vit D birçok farklı protoonkogen ve tümör süpresör geni regüle etmektedir. Bunların içinde p27/Kip1, c-myc, laminin, tenaskin, fibronectin, cyclin C, c-fos, c-jun, fosfolipaz C, ornitin, dekarboksilaz, and transforming growth faktör(TGF) bulunmaktadır [82]. Büyüme faktörü hedef yolağında yer alan TGF-B epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. SMAD 3 bu yolda yer alan önemli bir protein olup vit D reseptör ko-aktivatörüdür[83]. Vit D'nin antimitotik etkisi, G1 hücre siklusunda hücre siklusunu sabitleyerek ve p21/waf1 ve p27/kip-1 ekspresyonunun regülasyonu ile olmaktadır [84]. Ayrıca kolon kanser hücrelerinde apoptozisi de indüklemektedir [85]. Bu yolda proapoptotik protein de denilen Bak proteinini artırmaktadır [63]. Vit D; IFN gama ve IL 12 'nin negatif regülasyonunu artırmaktadır. Fas L promotor aktiviteyi (aktif T lenfosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde bulunan)azaltmaktadır [86]. Normalde siklin bağımlı kinazlar, hücreleri G0/1 fazından S ve M fazına getirmektedirler [86]. Yapılan çalışmalarda siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, p21 ve p27'nin upregülasyonu ile HL-60 hücrelerini G1 fazında tutmaktadır. Vit D3 türevleri, P21 ve P27nin birçok kanser hücresinde ekspresyonunu artırmaktadır. 1,25(OH)2D3 protoonkogen olan c-fos, c-myc üzerine inhibe edici etki ederek kanser oluşumunu önlemektedir. Yine vit D, programlı hücre ölümünden sorumlu olan bcl-2 ekspresyonunu azaltıp, bax gen ekspresyonunu artırmaktadır. 1,25(OH)2D3, meme, kolon, glioma hücrelerinde apoptozisi indüklemektedir [87]. Transkripsiyon faktörlerinden SNAIL 1 ve 2 adı verilen proteinlerin ekspresyonu, KRK'in %58'inde artmaktadır. Bu artış ile ters orantılı olarak VDR ekspresyonu azalmaktadır. Özellikle Snail 2'nin meme, over ve akciğer kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur [87-90].

Kolon kanserinde VDR, sekonder safra asidi olan litekolik asid reseptörü olarak da rol oynamaktadır. Reseptör, litekolik aside(LCA) yüksek afinite göstermektedir. VDR aktive olunca CYP3A ekspresyonu artmakta, bu yolak üzerinden sitokrom P450 sistemi LCA'ı karaciğer ve bağırsaklarda detoksifiye etmektedir [91].

Klinik çalışmalarda 25-OH D3, 1,25(OH)2 D3 düzeylerinde düşme ve VDR genindeki BsmI polimorfizmi ile kolonik epitel hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu arasında da ilişki olduğu saptanmıştır.

Yüksek 1,25(OH)2 D3 değeri olan distal kolorektal adenomlu hastalarda KKK görülme riski azalmıştır [92].

Vit D'nin antiproliferatif etkisi hücre spesifiktir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, LNCaP prostat kanser hücrelerinin 1,25(OH)2D3'nün büyüme inhibisyonu yapıcı etkisine duyarlılığı, ALVA 31 adlı prostat kanser hücrelerine olan etkisinden daha az bulunmuştur [86].

Vit D aynı zamanda kromozomal yapıda destabilizan olarak etki ederek DNA tamirinde de rol oynamaktadır.

Düşük serum vit D konsantrasyonları olanlarda meme, kolorektal kanser, prostat karsinom riski artmıştır. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)2D3]'ün hiperkalsemi etkisi nedeni ile tedavide kullanımı sınırlandırılmıştır [93]. Vit D'nin antiproliferatif etkisi kalsiyum hemostazı ve kemik mineralizasyonundan bağımsız gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar, Vitamin D'nin yüksek düzeylerinin KKK riski azaltılabileceğini desteklemektedir. 200-400 IU/gün gibi bir düzeyde vitamin D içeren tipik diyetler, fark edebilecek yararları gösterebilmek için çok düşük olabilir. Kolon kanser riskinde dikkate değecek şekilde azalma olması için günlük 700-800 IU vit D alınması gerekmektedir. Koruyucu etki; güneş ışığına maruziyet ile birlikte daha yüksek vitamin D düzeyleri ile ortaya çıkabilir. Yapılan prospektif çalışmalarda, sirkulasyondaki 25(OH) vit D düzeyi ile; rektal kanser [94] kolorektal kanser, adenoma arasında zıt ilişkinin olduğu saptanmıştır [48, 95]. Bu çalışmaların meta analizinde 535 kolorektal kanser vakasında serum 25(OH) vit D düzeyinin >33 ng/mL (82 nmol/L) olduğu durumdaki KKK görülme insidansının, <12 ng/ml (30 nmol/L) değerlerindeki durumlara göre % 50 azalmış (p<.01) olduğu saptanmıştır [96]. Hemşire Sağlık Çalışması(Nurses Healty Study) adlı meta-analiz çalışmasında,

randomize plasebo kontrollü 36,283 postmenopozal kadında 400IU vit D ve 1000 mg/gün kalsiyum alımı sonrası plazma vit D düzeyine göre değerlendirme yapılmış ve en üst düzey ile en alt düzey vit D plazma değerlerindeki KRK görülme riski arasında %47 oranında fark saptanmıştır [97]. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada vit D plazma düzeyi ile KRK riski arasında ters ilişki olduğu görülmüştür [78]. KRK ve vit D arasındaki ilişki kesinlik sağlamamakla birlikte en az 30 ng/mL vit D düzeyi sağlık durumu için gerekmektedir.

İnsanlarda vit D reseptör polimorfizmi ve vit D eksikliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gingival inflamasyon, periodantal hastalık ile de ilişkili olup kronik inflamasyon markırı olarak bilinmektedir [98]. Müdahale çalışmalarında vit D'nin CRP yi doz bağımlı olarak azalttığı saptanmıştır [99].

Vit D'nin aynı zamanda anti inflamatuvar etkiside bilinmektedir. Hayvan modellerinde kolitisi olanlarda, vit D reseptör eksikliğinin ağır inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir [100].

Yakın zamandaki çalışmalar ayrıca, vitamin D'nin diğer gastrointestinal kanal kanserler üzerinde potansiyel yararı olabileceğini, teşhis ve tedavi sırasındaki vitamin D durumunun da kanser sağ kalımını etkileyebileceğini göstermektedir.

2.3. KOLOREKTAL KANSER HİSTOPATOLOJİSİ

Kolonda en sık rastlanan ve klinik açıdan en fazla önem taşıyan iki neoplastik oluşum kolon veya rektum mukozasından gelişen adenomatöz polipler ve adenokarsinomlardır. Ancak kolonda; anal karsinoma, lenfoma, leyomiyosarkoma, malign karsinoid tümör ve kaposi sarkoması gibi başka tümörler de gelişebilir. Prostat, over, uterus ve mide gibi komşu bölgelere ait tümörler de doğrudan yayılma yolu ile kolon ve/veya rektumu tutabilir. KRK'in genel olarak makroskopik görüntüsü adenom veya yassı plak şeklindedir. Proksimal (sağ kolon) kolondaki tümör görüntüsü polipoid ekzofitik kitle şeklinde olup, klinik olarak açıklanamayan demir eksikliği anemisi olarak ortaya çıkar. Distal veya sol kolondaki tümör görüntüsü lümeni annuler veya çepeçevre sarar tarzda olmaktadır. Obstrüktif semptomlar ve sonrası perforasyon bulguları ortaya çıkar [101]. Sağ kolon ve sol kolon histolojik bulguları benzerdir.

A) Epitelyal Tümörler

Adenokarsinoma
Müsinöz adenokarsinoma
Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Skvamöz hücreli karsinoma
Adenoskuamöz karsinoma

B) Non-Epitelyal Tümörler

Leiyomiyosarkoma
Kaposi sarkomu
Diğerleri

C) Malign Lenfomalar

D) Sekonder Tümörler

E) Endokrin Tümörler

Karsinoid Tümörler

2.4. KOLOREKTAL KANSER GELİŞİMİNE YOL AÇAN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

1. Protoonkojenlerde değişiklikler
2. Tümör süpresör gen aktivitesinde kayıp
3. DNA tamir genlerinin anormallikleri

APC Geni (Adenomatöz polipozis koli)(5q21): Bir tümör süpressör genidir. APC fonksiyon kaybı proliferasyonu hızlandırır. APC gen mutasyonu erken dönem değişikliklerden sorumludur.

P53(17p): Tümör süpressör gendir. P53 geni bir transkripsiyon aktivatörüdür. Aktive ettiği genlerin çoğu, hücre büyümesini inhibe eder. P53 kaybı olan tümörler kontrolsüz çoğalırlar.

K-ras : On ikinci kromozomun kısa kolunda yerleşir. Bir protoonkojendir. K-ras geni, hücre büyümesini ve bölünmesini uyaran herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar.

DCC(Deleted in colorectal cancer)(18q): Tümör süpressör gendir.(18q) DCC geni, hücre-hücre adezyonunu ve hücre matriks ilişkisini düzenler. DCC kaybının APC ve

K-ras mutasyonundan sonra oluřtuđu dűřünülmektedir. DCC mutasyonlarının saptanması kötü prognoz iřaretidir.

2.5. KOLOREKTAL KANSER KLİNİĞİ

Semptomatik KRK klinik bulgusu, hematokezya, melana, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/ veya bağırsak alışkanlığında değişimler şeklinde olmaktadır [102, 103]. Abdominal ağrı (%44), bağırsak alışkanlıklarında değişiklik(%43), hematokezya ve melana(%40), halsizlik(%20), anemi(%11), kilo kaybı(%6) belli başlı semptomlardandır. 15 çalışmadan yapılan meta analizler, alarm semptomlarının sensitivitesinin zayıf olduğunu göstermiştir(%5-64 arası) [104, 105]. Bazı alarm semptomlarının (gizli rektal kanama ve abdominal kitle) spesifitesinin %95 den fazla olduğu saptanmıştır. Abdominal ağrı; parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım veya bağırsak perforasyonu sonucu oluşan peritonit gibi nedenlere bağlı olabilir. Tenesmus; rektal kanserlerin pelvik taban kaslarını tutmasına bağlı, obturator veya siyatik sinir tutulumu sonucu nöropatik ağrı sendromu sonucu olabilmektedir. Hematokezya kolon kanserinden ziyade rektal kanserde daha sık olmaktadır. Demir eksikliği anemisi, çoğunlukla gecikmiş diyagnostik değerlendirme sonucu kan kaybına bağlı olmaktadır [106]. Gizli kolonik kanama, evre bağımlı olmayıp bölgesel tutulumu bağlı ortaya çıkmaktadır [107, 108]. Günlük kan kaybı, çekum ve çıkan kolon tümörlerinde, kolonun diğer bölümlerinin tutulumlarına göre daha fazla miktarda bulunmaktadır [90]. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik daha çok sol kolon tutulumlarında ortaya çıkmaktadır. Çünkü fekal içerik proksimal kolonda sıvı nitelikte olup, obstrüktif semptomlar bu kısımda az görölmektedir. Kanser, plak benzeri lezyonlar şeklinde veya radyolojik değerlendirmede kolonu çepeçevre saran tarzda gelişmektedir. Diğer KRK olası semptomları ise; abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kilo kaybı, halsizliktir [109]. Yaklaşık %20 hasta da KRK, uzak metastaza bağlı semptomlar ile ortaya çıkmaktadır [1]. KRK, hematojenik ve lenfatik yolla yayılmaktadır. Metastaz yerleri çoğunlukla, rejyonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Sağ üst kadran ağrısı, abdominal distansiyon, erkenden doyma, supraklavikuler adenopati, periumblikal nodöl genellikle ilerlemiş hastalık göstergesidir. İntestinal venöz drenajın portal sistem ile bağlantısı nedeniyle hematolojik olarak ilk yayılım yeri

karaciğer daha sonra akciğer, kemik, ve beyin gibi diğer yerlerdir. Distal rektumdaki tümör, başlangıçta akciğere metastaz yapmaktadır, çünkü inferior rektal ven drenajı portal venöz drenaja göre daha fazladır. Nadir görülen bulgular olarak; lokal invazyon veya komşu organlara (ince bağırsak ve safra kesesi) gelişen maliyn fistül formasyonuna bağlı ortaya çıkan bulgular olabilir. Bu olay daha çok çekum ve sigmoid karsinomlarda gözlenir. KRK'de odağı bilinmeyen ateş olabilir. Bunun nedeni intraabdominal, retroperitoneal veya abdominal duvar absesi olabilir. Streptokokkus bovis bakteriyemisi ve klostridyum septikum sepsisi %10-25 hastada oluşmaktadır [109]. Semptomların prognoz üzerine etkisi incelendiğinde, teşhis anında semptomatik olan hastalarda prognoz biraz daha iyidir [110, 111]. 1 raporda, 5 yıllık yaşam oranı semptomatik hastalarda %71, asemptomatik hastalarda %49 saptanmıştır [93]. Semptomların sayısı ile kolon kanseri yaşam süresi arasında ters orantılı bir ilişki varken, rektal kanserlerde bu orantı yoktur [112]. Lenf nodu tutulumu olmayan kolon kanserlerinde obstrüksiyon ve perforasyon kötü prognostik faktörlerden biridir, bu durum adjuvan kemoterapi sonrasını etkilemektedir. Hemoraji ile ortaya çıkan tümörlerde prognoz daha iyidir, çünkü teşhis erken konulmaktadır. Kanama, kolon kanseri seyrinde bağımsız bir prediktör değildir [113, 114].

2.6.KOLOREKTAL KANSERLERİN LOKALİZASYONU

Primer tümörün lokalizasyonu prognostik önem arz etmektedir. Proksimal kolon tutulumlarına göre distal kolon tutulumlarında 5 yıllık yaşama oranı daha kötüdür [96,115].

Senkronik kanser: Kolonun 2 veya daha fazla yerinde direkt ekstansiyon veya metastaz olmaksızın tümörün olmasıdır. Kolon kanserli vakaların %3-5'inde olmaktadır [116, 117]. Senkronize tümörlerdeki prognoz, soliter tümörlerin prognozuna benzerdir [100].

Metakronik kanser: Metakronik kanser, KRK başlangıç teşhisinden en az 6 ay sonrasına kadar anostomozun olmadığı yeni tümörlerin gelişmesi ile oluşmaktadır. Postoperatif ilk 5 yıllık süreçte %1,5-3 oranında gelişmektedir. Primer kanserin teşhisinden sonraki dekadlarda görülme sıklığı %10'a çıkmaktadır.

2.7.KOLOREKTAL KANSERLERDE TEŞHİS

KRK'de, bir veya daha fazla semptom ve işareti olanlarda şüphe edilmelidir. Asemptomatik olup yüksek risk taşıyan kişilerde rutin tarama tetkikleri esnasında ortaya çıkabilmektedir.

Kolonoskopi ve baryumlu enema tetkiki: Kolon ve rektal kanserlerin büyük çoğunluğu mukozadan kaynaklanan endolüminal adenokarinomlardır. Kolonoskopi, semptomatik hastalarda tek ve en iyi diyagnostik test olarak bilinmektedir. Ayrıca Baryumlu enema tetkiki ve Fleksibil Sigmoidoskopi, semptomatik hastaları değerlendirmede kullanılmaktadır. Teşhis amaçlı, bu kombinasyon distal kolon semptomlarını değerlendirmede kolonoskopiye göre daha az değerlidir. Teknik olarak kolonoskopide, tümöre ulaşamayan durumlarda (parsiyel obstrüktif kanser), çift kontrastlı baryum enema veya CT kolonografi radyografik teşhisi sağlamaktadır [118, 119]. Kapsül endoskopi teşhiste yeni geliştirilen tetkiktir. Senkronize lezyonun olası varlığı nedeniyle kolon başlangıcı değerlendirilmelidir. Eğer malign obstrüksiyon kolonoskopiyi preoperatif yapmakta engel teşhis ediyorsa rezeksiyon sonrası residüel kolon değerlendirilmeye alınmalıdır.

2.7.1. FARKLI TEŞHİSLER

Divertikülit, enfeksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi benign durumlarda olmaktadır. Bu nedenle karsinomanın dışlanması için total kolonik mukozanın direkt değerlendirilmesi gerekmektedir. Nadir görülen malignansiler, kolonda primer olarak bulunan; kaposi sarkomu, lenfoma ve karsinoid tümörlerdir [120]. Dissemine kaposi sarkomu, özellikle AIDS'lilerde görülmektedir ve makuler veya nodüler lezyon şeklinde görülmektedir [121]. Primer Nonhodgkin lenfoma sıklıkla çekumda, sağ kolonda, ve rektumda bulunmaktadır. Kolonik lenfoma tipik olarak büyük soliter kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır [122]. Kolonik karsinod tümör, genç yaşta ortaya çıkmaktadır ve predominant olarak apendiks, rektum ve çekumda görülmektedir. Apendiksiyal ve rektal karsinoidler, çoğunlukla 2cm'in altında submukozal nodül olarak ortaya çıkmakta ve gizli kalmaya meyillidir. Primer kolonik karsinoid tümör büyük elma çürüğü görünümüne neden olmakta ve klinik olarak agresif seyretmektedir.

2.8. TÜMÖR EVRELENDİRİLMESİ

Dukes sınıflaması (1929)

Astler ve Coller sınıflaması (1954)

TNM evrelemesi

MODİFİYE ASTLER COLLER SINIFLAMASI

A: Mukoza ve submukozaya yayılım (5 yıllık sağ kalım, %95)

B1: Muskularis propria invazyonu var. Lenf nod tutulumu yok (5 yıllık sağ kalım %85)

B2: Subserozal yayılım (rektal kanserlerde perirektal dokularda tutulum) ve etraf dokularda tutulum mevcut. (rektal kanserlerde pelvik organ tutulumu). Lenf nod tutulumu yok. (5 yıllık sağ kalım %70-85)

C1: B1+ Lenf nod tutulumu

C2: B2+ Lenf nod tutulumu

C3: B3+ Lenf nod tutulumu

D: Uzak metastaz

Tablo2.1. TNM EVRELEME YÖNTEMİ

T	Primer tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör odağı yok
Tis	Karsinoma in situ, karsinom henüz yayılmamış, intraepitelyal invazyon veya lamina propria invazyonu mevcuttur.
T1	Tümör submukozayı invaze etmektedir.
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmektedir.
T3	Tümör muskularis propria içinden subserozayı ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokuları invaze etmektedir.
T4a	Tümör visseral peritonu invaze etmektedir.
T4b	Tümör, doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder.

Rejyonel Lenf Nodu Değerlendirilmesi

NX Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor.

N0 Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

N1 1-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı vardır.

N1a- 1 adet rejyonel lenf nodu metastazı vardır.

N1b- 2-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı vardır.

N1c- Tümör rejyonel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozaya, mesentere veya nonperitoneyal perikolik veya perirektal dokuya invaze olmaktadır.

N2 4 veya üzeri rejyonel lenf noduna metastazı vardır.

N2a 4-6 rejyonel lenf noduna metastazı vardır.

N2b 7 ve üzeri rejyonel lenf noduna metastazı vardır.

Uzak Metastaz

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz varlığı mevcut.

M1a 1 organ veya 1 bölge metastazı (karaciğer, akciğer, over, rejyonel olmayan nodlar) var.

M1b 1 organ veya bölgeden daha fazla metastatik tutulum veya periton tutulumu var.

2.8.1. Klinik Evreleme

Preoperatif klinik evrelemede fizik muayene (asit, hepatomegali ve lenfadenopati), abdomen ve pelvik CT, akciğer grafisi değerlendirilmelidir. Karaciğer enzimleri küçük karaciğer metastazlarında normal olabilir, bu nedenle güvenilir bir marker değildirler. Karaciğer metastazında en sık dikkate alınacak enzim ALP'dir.

2.8.1.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yeni tanı KKK'de preoperatif abdominal ve pelvik BT, rejyonel tümör uzanımını, rejyonel lenfatik metastazları ve uzak metastazları ve tümör ile ilişkili komplikasyonları (obstrüksiyon ve preforasyon, fistül formasyonu) göstermektedir. BT tetkikinin uzak metastazları gösterme sensitivitesi %97 iken, nodal invazyonu gösterme sensitivitesi %85, transmural invazyonu gösterme sensitivitesi %50 civarındadır. Kolon kanserine göre rektal kanserlerde maliyn lenf nodunu gösterme sensitivitesi daha yüksektir. Hepatik metastazları değerlendirmede intraoperatif ultrason ve karaciğerin manuel palpasyonu, preoperatif BT tetkikine göre daha duyarlı yöntemlerdir.

2.8.1.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) : Karaciğer değerlendirmesi MR'da BT tetkikine göre tercih edilmektedir. Preoperatif endorektal MR rektal kanserli hastalarda faydalıdır, çünkü perirektal nod invazyonunun boyut dışında diğer özelliklerini de değerlendirmektedir.

2.8.1.3.Endoskopik Ultrasound (EUS)

Rektal kanserlerin tedavisini planlamada, tümörün invazyonu ve nodal değerlendirmesi önem arz etmektedir. Neoadjuvan kombine tedavi uygulaması (kemoterapi ve radyasyon) düşük toksisite ve yüksek olasılıklı sfinkter koruma, özellikle distal transmural tümörlerde uygulanmaktadır. Hem transrektal hem de endorektal US ve MR, rektal duvarın çeşitli tabakalarını değerlendirmektedir. EUS daha ekonomiktir.

Tümör evresini belirlemede; EUS doğruluk yüzdesi %80-95, BT doğruluk yüzdesi %65-75, MRI doğruluk yüzdesi %75-85 dir. Lenf nodu invazyonunu değerlendirmede EUS doğruluğu %70-75, BT doğruluğu %55-65, MRI doğruluğu %60-65 dir.

2.8.1.4.Pozitron emülsiyon tomografi (PET)

KRK'ın preoperatif evrelemesinde BT tetkikine göre üstün bilgiler sağlanmaktadır [40,41]. PET tetkikinin faydası, diğer tetkiklerin yanında kullanıldığı zaman görülmektedir. Bu durumlar aşağıda yer almaktadır.

-Serum CEA değerinin yükseldiği lokalize hastalık rekürrensini belirlemede kullanılmaktadır.

-Lokalize okült hastalığın tespitinde faydalıdır [41].

-Rezeksiyon adayı olan izole KC metastazı olan KRK hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Rutin olarak PET'in kullanımı ile nontöropatik laparotomi sayısı azalmaktadır. En son alınan kemoterapi, kolorektal metastazların değerlendirilmesinde PET tetkikinin sensitivitesini değiştirmektedir. Bunu tümör hücresinin metabolik etkisini azaltarak yapmaktadır.

2.8.2. İntra Operatif Değerlendirme

Preoperatif klinik evreleme metastatik yayılımı göstermede başarısız olursa,

intraoperatif değerlendirme evrelendirmede önem kazanmaktadır. Özellikle BT tetkiki, peritoneal yüzeydeki düşük volümlü tümörler için, güvenilir diyagnostik tetkik değildir.

2.8.3. Tümör markerları

Karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijen (CA) 19-9 değerlendirmede kullanılmaktadır. Benign hastalıklardada yükselmeleri ve erken evre kanserlerde düşük sensitiviteli olmaları nedeni ile primer KRK tespitinde düşük diyagnostik değerleri vardır. CEA değerinin yüksek olduğu kanser dışı durumlar, gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik inflamasyon durumlarıdır. ASCO, KRK'deki tümör markerları ile ilgili önerisi; serum CEA ve CA 19-9 değerlerinin tarama testi olarak kullanılmamasıdır. Benzer tavsiye Avrupa Tümör Markır Grubu'nca da yapılmaktadır. Yeni tanı konulan KRK'de serum CEA değeri prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Preoperatif serum CEA değeri >5 ng/ml, kötü prognozu göstermektedir. Ayrıca preoperatif yüksek CEA değeri, cerrahi rezeksiyon sonrası normal seviyeye gelmeyince, persistan bir hastalığın olacağı ve ileri değerlendirmeye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. ASCO klavuzuna göre preoperatif CEA düzeyi; cerrahi tedavi planı, evreleme, prognozu değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

2.9. KLOREKTAL KANSER PROGNOZU

Patolojik evreleme, kolon ve rektum kanserinin uzun süreli prognozunda en iyi indikatör olarak bilinmektedir. Uzak metastazın varlığı, lokal tümör boyutu, nod pozitifliği (özellikle ilgili lenf nodu sayısı) ve rezidüel hastalık prognoz değerlendirmesinde dikkate alınmaktadır.

Evre III kolon kanserli hastalarda yaşam süresi; özellikle T evresi ve nodal hastalık uzanımına bağlıdır. 1991-2000 yılları arasında 119,363 kolon kanserli hastanın tanı

anındaki tümör evresine (2002 deki AJCC evreleme kriterleri dikkate alınmıştır)
göre, SEER de (takip, epidemiyoloji ve yaşam süresi analizinin yapıldığı çalışma)
5 yıllık yaşam süresi;

Evre I (T1-2 N0)- %93

Evre IIA (T3N0)-%85

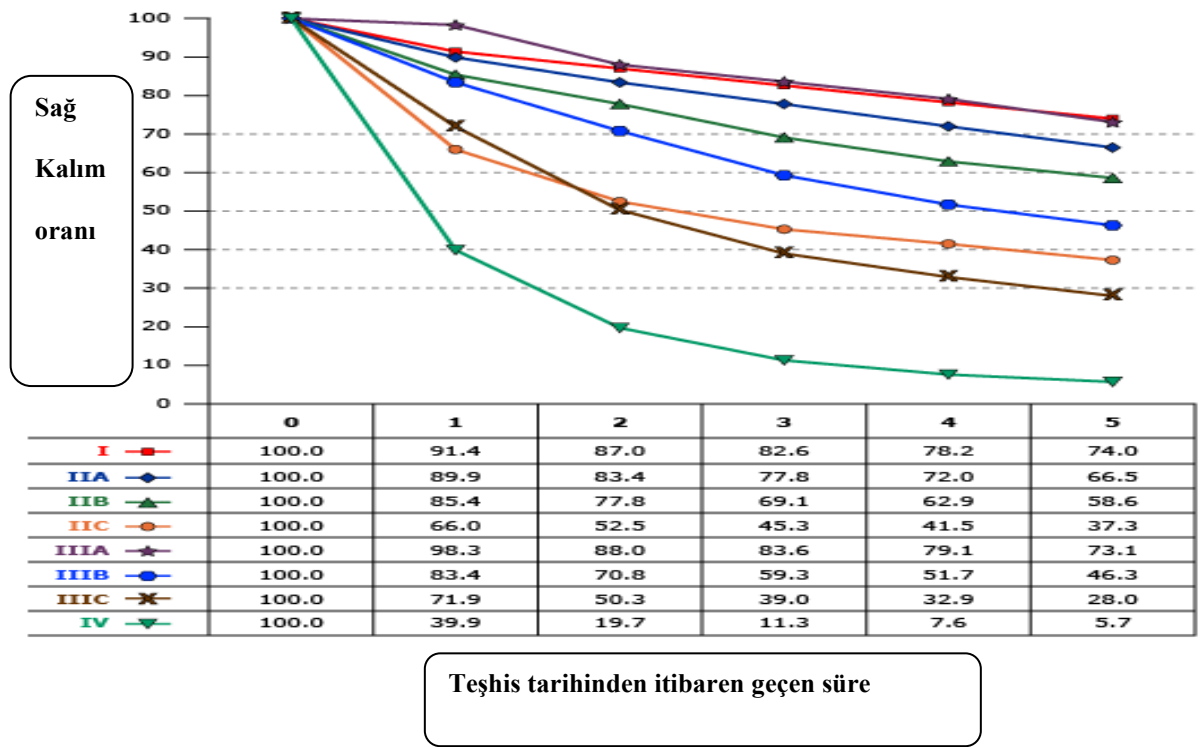
Evre IIB (T4N0)-%72

Evre IIIA (T1-2 N1)-%83

Evre IIIB (T3-4 N1)-%64

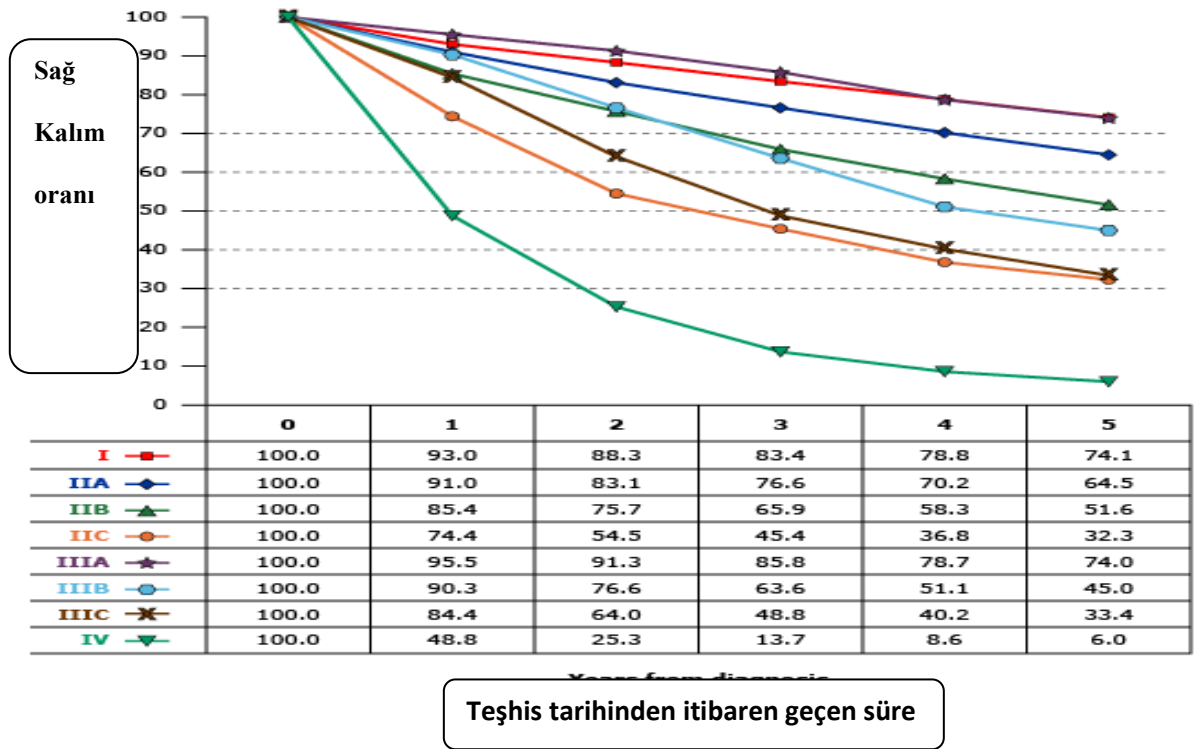
Evre IIIC (N2 hastalık)- %44

Evre IV (Herhangi bir T/N, M1)-%8



Rektum kanseri

5 yıllık yaşam süresi rektal kanserlerde kolon kanserlerine göre daha düşüktür. Kolon kanserinde olduğu gibi evre III hastalık T evresine ve nodal hastalık uzanımına bağlıdır. 5 yıllık yaşam süresi ile ilgili tablo aşağıda yer almaktadır.



2.9.1.DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Bazı klinik, patolojik ve moleküler faktörler de prognozda yer almaktadır. Her ne kadar evrelemede kullanılsada tedavi öncesi CEA düzeyi, sirkumferansiyal rezeksiyon sınırı, perinöral invazyon varlığı veya yokluğu, tümörde gerileme derecesi (neoadjuvan tedaviye maruziyet sonrası) prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca rezidüel hastalık varlığı, histolojik tip ve greyd, CEA düzeyi, ektramural venöz invazyon, malign poliplerde submukozal vasküler invazyon bağımsız prognostik faktörlerdendir. 1999 da Amerikan Patoloji Cemiyeti'nin prognostik faktörler ile ilgili konsensus konferansında_ biyolojik, genetik, moleküler, ve diğer doku bazlı faktörleri kategoriler halinde gruplandırmışlardır. Buna göre;

Kategori I: Kesin olarak ispatlanmış prognostik önemi olan durumlar

Kategori IIa: Yaygın olarak çalışılmış biyolojik ve/veya klinik olarak prognostik değeri gösterilmiş , tedaviye cevabının prediktif değeri olan prognostik değerlendirmelerdir. Bu faktörler, patolojik raporlarda önemi yeterince belirtilmiş ama klinik tedavilerde önemleri istatistiksel olarak ispatlanmamış faktörlerdir.

Kategori IIb: Ümit verici multipl çalışmaları gösterilmiştir, Kategori I veya IIA'ya katılımı yetersiz olan grubu emsiletmektedir.

Kategori III: Prognostik faktör olarak kabul edilmeleri için yeterince gerekli çalışma olmayan durumlardır.

Kategori IV: Prognostik önemi olmayan durumlardır.

2.9.1.1.KATEGORİ 1 :

Lokal tümör boyutu: Hastalığın lokal uzanımı (tümör penetrasyonunu derinliği), yaşam süresini bağımsız olarak etkilemektedir [123-125]. T kategorisinin değişkenliğine karar vermek için özellikle serozal invazyonun olup olmadığı raporlanmalıdır. Tümörün serozal invazyonu kötü prognostik faktördür [108][126].

Rejyonel lenf nodu: Rejyonel lenf nodu değerlendirmesi, güçlü prognostik faktörlerden birisidir. Nodal yayılımın belirtilmesinin klinik önemi de mevcuttur. Kolon ve rektum kanserinde verilecek olan adjuvan tedavinin belirlenmesinde fikir vermektedir. Hem kolon hem rektal kanserde rejyonel nod tutulum insidansının tümörün transmural invazyonunun derinliği ve tümörün histolojik greydi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Lenf nodu sayısının, prognozu belirlemede güçlü prediktör olduğu bilinmektedir [127]. Aynı zamanda ilgili nod sayısı, total cerrahi operasyon spesimenindeki lenf nodu sayısı; hem evre II hem de evre III'de prognostik faktörlerden birini oluşturmaktadır [128-130]. Yapılan 17 meta-analiz çalışmasında, tespit edilen nod sayısının evre II ve III hastalarda 5 yıllık hastalıktan bağımsız yaşam ve tüm yaşam oranı ile önemli bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Lenf nodu oranı (metastatik/tespit edilen lenf nodu), prognostik değerlendirmede dikkate alınacak bulgulardan birisidir [131]. Patoloji spesimendeki total lenf nodu sayısı ile prognoz arasında ilişki açık değildir. En aşıkarak açıklama çıkarılan nod sayısı arttıkça evrenin doğruluk payının arttığıdır [132-134]. Tutulan lenf nodu sayısının tümörün biyolojik farklılığından da kaynaklanabileceği bilinmektedir [135, 136]. Bununla beraber yayınlarda tavsiye edilen, nodal statusun doğru bir şekilde değerlendirilmesi için en az 12 lenf nodunun histolojik olarak belirtilmesi gerekmektedir [137].

Mesenterik nodlar: 2010 TNM sistemine göre, satellit tümör birikimi olarak tariflenen kavram, perikolik veya perirektal yağ dokusunda veya bitişik mesenterde görülen nodları belirtmek için kullanılmıştır [138]. Bunların nodal metastaz ile aynı

durumda değerlendirilmesi düşünülmüş, N1c olarak belirtilmiştir. Bu tümör birikim varlığının prognostik gelecek ile ilişkisi zıt yöndedir [139]. Mesenterik nodüllerin varlığı stage III hastalık olarak değerlendirilmektedir.

İzole tümör hücreleri : İzole tümör hücreleri, ya tek tümör hücreleri veya küçük kümeler halinde bulunan tümör hücrelerinden (boyutu <0,2 ESA) oluşur. Bunlar, Hematoksin Eozin veya İmmunohistokimyasal boyama kullanılarak tespit edilir. Bu mikrometastazların biyolojik etkisi açık değildir.

Vasküler invazyon : Ven veya küçük kas içermeyen damarlara invazyon (post kapiller lenfatik veya venüllere invazyon) önemli prognostik faktördür. Benzer bilgiler lenfatik invazyon için de geçerli olmuştur [140, 141].

Rezidüel tümör: Kesin tedavi sonrası rezidüel tümörün varlığı kötü prognostik faktördür [142, 143].

Serum CEA: Preoperatif olarak Karsinoembriyogenik antijen düzeyine bakılmaktadır. Yüksek preoperatif CEA düzeyinin operasyon sonrası normal düzeylere inmemesi persistan hastalığı göstermekte ve ileri değerlendirme ihtiyacının olduğunu göstermektedir. Preoperatif CEA değeri, prognostik önemi olan bir markırdır. CEA değeri >5 ng/ml olduğu durumda, yaşam süresi üzerine kötü etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca CEA düzeyinin tümör evresinden bağımsız bir etkisinin olduğu bilinmektedir [123, 144]. Örneğin, 572 hasta serisinde yapılan değerlendirmede nod negatif kolon kanserinde 5 yıllık yaşam süresi, preoperatif CEA değeri >5 olanlarda(%74) , <5 olana(%85) göre daha kötüdür [145]. Lenf nodu negatif kolon kanserli hastalarda ve yüksek preoperatif CEA değeri olanlarda ortalama riskten daha yüksek rekürrens riski (tek basına ameliyat olanlarda) olmaktadır. Bu aynı zamanda adjuvan KT kararını etkilemektedir. ASCO bilgilerine göre CEA değerinin adjuvan tedaviye verilen yanıtı direkt etkileyip etkilemediği ile ilgili bilgiler yetersizdir [146].

2.9.1.2.KATEGORİ IIA: Bu faktörler Amerikan patoloji kolleji tarafınca değerlendirilmiştir. Patoloji raporlarında yeterli önemi olduğu saptanmış, fakat etkileri klinik tedavide istatistiksel olarak saptanmamış bulgulardır. Bu faktörlere aşağıda değinilmiştir.

Tümör grade durumu: Histolojik grade, tümör differansiyasyon derecesini belirlemekle birlikte evreden bağımsız prognostik faktör olarak bilinmektedir [123, 124, 147]. Histolojik grade aslında subjektif bir değerlendirmedir. Grade yorumu, tek en kötü alan olması, gland formasyon miktarına veya diğer yapısal ve histolojik değişikliklere göre yapılmaktadır. Düşük ve yüksek gradeler mevcuttur. Yüksek grade; kötü differansiye veya undifferansiye olan durumu belirtirken, düşük grade; iyi veya orta differansiyasyonu belirtmektedir.

Sirkumferansiyel marjin (radial marjin)(SM): Cerrahi olarak disseke olan spesimenin periton ile kaplı olmayan bölgeyi içermektedir. Rektal kanserlerde SM durumu lokal ve uzak rekürrens durumunu belirleyen önemli bir prediktif faktördür [148].

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör progresyonu: Preoperatif veya neoadjuvan tedavi, rektal tümörlerde verilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası verilen adjuvan tedavi ile kıyaslandığında neoadjuvan tedavide daha az uzun süreli tedavi gerekliliği ve kemoterapi ilişkili toksisite ve bazı vakalarda sfinkter koruyucu etkinin olduğu belirtilmiştir. Preoperatif tedaviye bağlı tümör regresyonu önemli bir prognostik faktördür [149].

2.9.1.3.KATEGORİ IIB

Multipl çalışmalarda prognostik faktör olarak gösterilmiş fakat kategori I veya IIA sayılması için yeterli bilginin olmadığı faktörlerdir.

Histolojik tip: Histolojik tip birkaç yüksek grade subtip (taşlı yüzük, kötü differansiye, undifferansiyetümör) dışında kolorektal adenokarsinomlarda bağımsız bir prognostik faktör değildir [150].

Mikrosatellit instabilite(MSI) ve lenfosit infiltrasyonu: HNPCKRK ve sporadik kolon kanserlerinin %15-20'de DNA mismatch tamir genlerinden birinde mutasyon olduğu belirtilmiştir. MSI olan tümörler kötü differansiye olarak bilinse de yüksek oranda MSI(%30 ve üzeri MSI) olanlar, düşük MSI olanlara ve mikrosatellit stabilitesi olanlara göre yaşam süresi daha uzun bulunmuştur [151]. Nedeni bilinmemektedir. MSI klinik olarak önemli prognostik faktördür ve 2010 KKK TNM evreleme sisteminde kriterdir [138].

MSI tedavi kararı alırken de önem teşkil etmektedir. Örneğin MSI pozitif tümörlerde 5-FU bazlı kemoterapilerin az yararı olduğu gösterilmiştir.

Lenfosit infiltrasyonunun varlığı bazı çalışmalarda prognostik faktör olarak kabul görmüştür. Bu durumun MSI ile ilişkisi vardır. Lenfosit infiltrasyonu olan tümörlerde yüksek düzeyde MSI olduğu saptanmıştır [152-154].

18q delesyon: 18. kromozomun uzun kolundaki alel kaybı KRK'de sık olmaktadır. Yapılan bir çalışmada evre II ve 18q heterozigot kaybı olan vakalar lenf nod tutulumu olan vakalarla aynı prognoza sahip bulunmuşken, 18q heterozigot kaybı olmayan evre II hastalar evre I hastalar gibi benzer prognoza sahip bulunmuştur [155].

2.9.1.4.Kategori III:

DNA içeriği: Anormal DNA içeriği (anöploidi) birçok çalışmada kötü prognostik faktördür [156, 157].

Diğer moleküler markırlar: Tümör supresör gen(LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q; LOH 17p), Onkogenler (K-ras; c-myc), Apoptozis/hücre intihar genleri(bcl-2, BAX, apoptozis proteaz aktive edici faktör-1), DNA sentez ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz) Growth faktör ve ilişkili genler(TGFa/b; HER2 (c-erbB-2), Siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27;p21), Anjiyogenezis ilişkili genler (VEGF), Matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri (MMPs; ürokinaz tip plasminojen aktivatör), Metastaz supresör genleri (nm23-H1) Örneğin K-ras mutasyonunun aktivasyonu olan KRK vakalarında, (%40-45 KRK de mevcut) EGFR'yi hedef alan ajanlara karşı (setuksimab, panitumumab) direnç olduğu saptanmıştır.

Hücre yüzey molekülleri: HLA class I/II, CA19-9, CA72-4, glikoprotein 72, MUC-1 müsin, P-glikoprotein, ürokinaz-tip plazminojen aktivatör , E-cadherin, integrin, tip IV kollojen, laminin ve tenaskin vb. Yeterince çalışma olmadığı için prognostik faktör olarak değerlendirmeye alınmamaktadır.

Peritümoral fibrozis: Bazı çalışmalarda fibrozisin bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir [158, 159].

Fokal nöroendokrin diferansiyasyon: Geniş nöroendokrin differansiyasyon KRK de kötü prognostik faktörken fokal nöroendokrin differansiyasyon için net bilgi yoktur[160, 161].

2.9.1.5.Kategori IV:

Prognostik moleküler profil: Gen ekspresyon profili moleküler yapıca belirlenmektedir. Bu lenf nodu tutulumu olmayan evre II hastalarda hastalık gidişatının belirlenmesinde etkili olabilir. Yeterince çalışma henüz mevcut değildir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya 2003-2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünde opere olmuş, AÜTF Patoloji Bölümünde Kolon ve Rektum kanseri tanısı konulup medikal tedavisi AÜTF Tıbbi Onkoloji Bölümünce yapılan hastalar dahil edilmiştir.

3.2.Vit D reseptörlerinin değerlendirilmesi

Seçilen olguların Hematoksilen ve Eozin (H-E) kesitleri yeniden değerlendirildi. Bu kesitlerin parafin bloklarından hazırlanan 4 mikron kalınlığındaki kesitler Avidin-biotin peroksidaz tekniği ve “Ventana i-View DAB Detection” kiti kullanılarak, Anti-Vitamin D reseptör antikoru (clone: 9A7 IgG2b monoklonal antikoru, MILLIPORE firması/ALMANYA) 1:50 dilüsyonda Ventana Benchmark XT immünohistokimya otomatik boyama makinasında boyandı. Antikor immün reaktivitesinin gösterilmesi için kahverengi bir boyanmanın ortaya çıktığı Ventana diaminobenzidine (DAB) sistemi kullanıldı. Tümör hücrelerinde perinükleer ve nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi. Boyanma dağılımı kesitte pozitif olarak boyanan tümör yüzdesi olarak değerlendirildi. Buna göre %0-5 dağılımı olanlara +, %6-50 dağılımı olanlara ++, %51 ve üstü dağılımı olanlara +++ değerleri verildi. Boyanma şiddeti; 0: negatif, +: zayıf, ++: orta, +++: kuvvetli olmak üzere dördü bir skala üzerinden yapıldı. Boyanma şiddeti ve yüzdesine ait değerlerin toplamı toplam skor olarak hesaplandı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 15 paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde Shapiro, Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı ve P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. VDR(+) ve VDR(-) olanların toplam sağkalım süreleri Kaplan-Meier analiziyle incelendi ve sonuçlar Kaplan Meir eğrileriyle gösterildi. VDR(+) ve VDR(-) durumu ile diğer bağımsız faktörler arasındaki ilişkiye Cox Regresyon analiziyle bakıldı.

3.4.Etik Kurul Onayı

Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; **03 MAYIS 2010** tarih ve **10-157 karar numarası** ile onay almıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 64 (%55,7) erkek ve 51(%44,3) kadın alındı. Ortanca yaş 59 olup yaş dağılımı 28-81 arasında saptandı. 86 adet (%74,8) kolon adenokarsinom, 27 adet (%23,5) rektum adenokarsinom, 2 adet (%1,7) taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Evre I olan 5 olgu (%4,3), evre II olan 11 olgu (%11), evre III olan 71 olgu(%61,7), evre IV olan 27 (%27) olgu çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 4.1). 12 hastanın patolojik preperatlarına ulaşamadığı için vit D reseptör durumu hakkında değerlendirme yapılamadı. Patolojik olarak grade değerlendirilmesinde, 8 olgunun grade değerlendirilmesi parafin bloklarına ulaşamaması nedeni ile yapılamadı. Grade I olgu saptanmadı. Grade II 75 olgu, grade III 32 olgu değerlendirildi. Patolojik olarak değerlendirmede serozal infiltrasyon 106 olguda (%92,2) saptandı. Tüm olgular KT almış olmakla beraber, 20 olgu (%17,4) ek olarak radyoterapi almıştır. Hastaların demografik özellikleri, patolojik değerlendirme özellikleri ve klinik özellikleri tablo 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar(%)	Perinükleer VDR(+)(%)	Perinükleer VDR(-)(%)	Perinükleer VDR değerlendirilemeyenler (%)	p
Hasta sayısı (%)	115				
Cinsiyet (%)					0,541
Erkek	64 (%55,7)	44 (%68,8)	14 (21,9)	6 (%9,3)	
Kadın	51 (%44,3)	30 (%58,8)	15 (%29,4)	6 (11,8)	
Yaş (yıl)	58,5 ± 10,55	59,9±9,83	55,93±11,42	58,58±10,66	0,530
Patolojik tanı					0,480
-Kolon adenokarsinom	86 (%74,8)	56 (%65,1)	23 (%26,7)	7 (%8,2)	
-Rektum adenokarsinom	27 (%23,5)	17 (%63)	5 (%18,5)	5 (%18,5)	
-Taşlı yüzük hücreli karsinom	2 (%1,7)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	
Seroza infiltrasyonu					0,480
var	106 (%92,2)	69 (%65,1)	27 (%25,5)	10 (%9,4)	
yok	9 (%7,8)	5 (%55,6)	2 (%22,2)	2 (%22,2)	
Patolojik grade					0,001
grade (-)	8 (%7)	5 (%62,5)	2 (%25)	1 (%12,5)	
grade I	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
grade II	75 (%65,2)	58 (%77,3)	13 (%17,3)	4 (%5,4)	
grade III	32 (%27,8)	14 (%43,8)	15 (%46,9)	3 (%9,3)	
Evre					0,710
-evre I	5 (%4,3)	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	
-evre II	11 (9,6)	8 (%72,7)	2 (%18,2)	1 (%9,1)	
-evre III	71 (%61,7)	44 (%62)	18 (%25,4)	9 (%12,6)	
-evre IV-	27 (%23,5)	20 (%74,1)	6 (%22,6)	1 (%3,3)	
-evre bilinemeyen	1 (%0,9)				

Tablo 4.2. Vit D reseptör değerlendirmesine alınan hastaları demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Tüm hastalar	Perinükleer VDR(+)	Perinükleer VDR(-)	p
Hasta sayısı (%)	103			
Cinsiyet (%)				0,3
Erkek	45(%43,7)	30 (%66,7)	15(33,3)	
Kadın	58 (%56,3)	44 (%75,9)	14 (%24,1)	
Yaş (yıl)	58,5 ± 10,55	59,9±9,83	55,93±11,42	0,53
Patolojik tanı				0,66
-Kolon adenokarsinom	79 (%76,7)	56 (%70,9)	23 (%29,1)	
-Rektum adenokarsinom	22 (%21,4)	17 (%77,3)	5 (%22,7)	
-Taşlı yüzük hücreli karsinom	2(%1,9)	1 (%50)	1 (%50)	
Patolojik grade				
grade II	71 (%71)	58 (%81,7)	13 (%18,3)	
grade III	29 (%29)	14 (%48,3)	15 (%51,7)	0,001
Evre				
evre I	4 (%3,9)	2 (%50)	2 (%50)	
evre II	10 (%9,8)	8 (%80)	2 (%20)	
evre III	62 (%60,8)	44 (%71)	18 (%29)	
evre IV	26 (%25,5)	20 (%76,9)	6 (%23,1)	0,65
Radyoterapi				
(+)	19 (%18,4)	11 (%14,9)	8 (%27,6)	
(-)	84 (%81,6)	63 (%85,1)	21 (%72,4)	0,13

Perinökleer vit D reseptör değerlendirilmesine alınan hastalar, lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo.4.3. Metastatik lenf nodu durumu ile perinökleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki

Metastatik lenf nodu sayısı	Tüm hastalar	Perinökleer Vit D reseptör pozitif olanlar	Perinökleer Vit D reseptör negatif olanlar	p
LN(-)	43 (%41,7)	31 (%41,9)	12 (% 41,4)	0,350
1-3 LN (+)	30 (%29,1)	24 (%32,4)	6 (%20,7)	
4 ve üzeri LN(+)	30 (%29,1)	19 (%25,7)	11 (%37,9)	

Perinökleer vit D reseptör değerlendirilmesine alınan 103 hastanın patolojik değerlendirmesinde 96 hastada seroza infiltrasyonu mevcutken, 7 hastada seroza infiltrasyonu saptanmamıştır. Perinökleer Vit D reseptör pozitifliği ile seroza infiltrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo.4.5.).

Tablo.4.4. Seroza infiltrasyonu ile perinökleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki

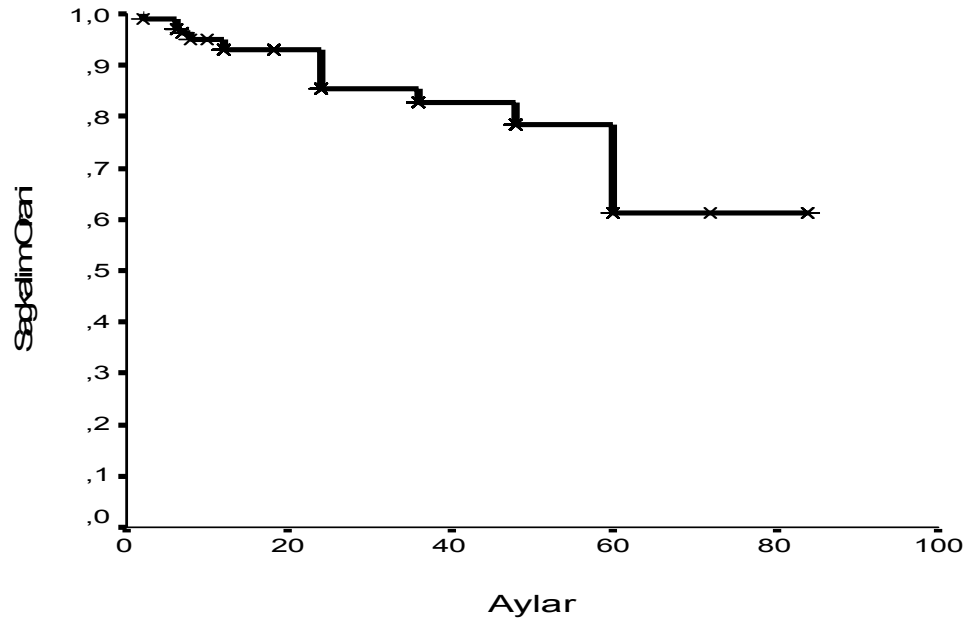
Seroza infiltrasyonu	Tüm hastalar	Perinökleer Vit D reseptör pozitif olanlar	Perinökleer Vit D reseptör negatif olanlar	p
Var	96 (%93,2)	69 (%93,2)	27 (%93,1)	0,98
Yok	7 (%6,8)	5 (%6,8)	2 (%6,9)	

Çalışmaya katılan hastaların retrospektif değerlendirmesinde, toplam 94 hastanın dosyasında hastalık nüksü hakkında net bilgiye ulaşıldı. Nüks etme süresi bakımından incelendiğinde, değerlendirilebilen perinökleer vit D reseptör pozitifliği olan 68 hastanın 40'ında 1 yıl içinde nüks gözlenirken 28 hastada 2 yıl içinde nüks gözlemlendi. Yine nüks bakımından değerlendirilebilen perinökleer vit D reseptör negatifliği olan 26 hastanın 18'inde 1 yıl içinde nüks, 8'inde 2 yıl içinde nüks saptandı.

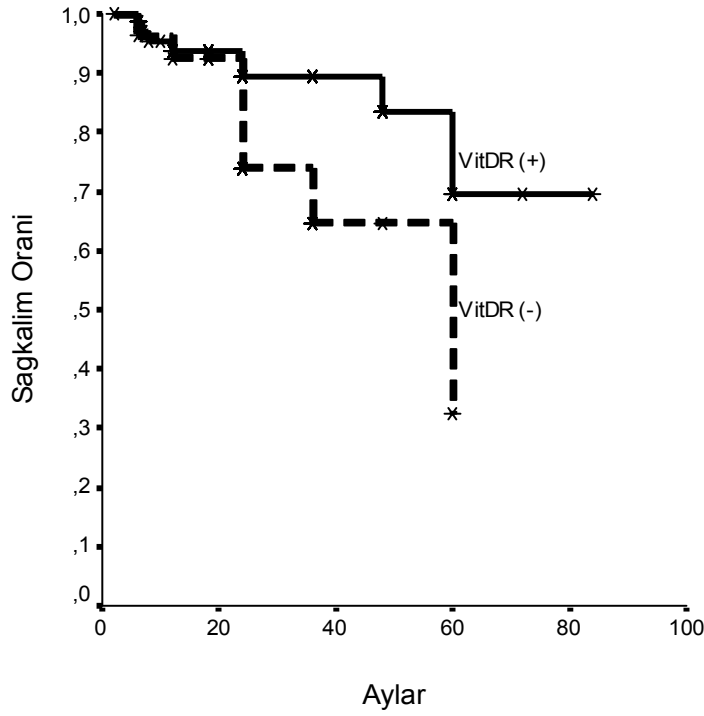
Tablo.4.5. Perinükleer vit D reseptör pozitifliği ile nüks etme süresi arasındaki ilişki

Nüks etme	Perinükleer vit D reseptör pozitifliği	Perinükleer vit D reseptör negatifliği	p
1. yıl içinde	40	18	0,350
2. yıl içinde	28	8	

Çalışmamızda medyan sağkalım değerine ulaşamamıştır. 5 yıllık sağkalım oranı %61.2 saptanmıştır.



Şekil 2.1 Genel Sağkalım Kaplan Meier Eğrisi



Şekil 2.2 VDR (+) ve VDR (-) olanlarda Sağkalım Eğrileri

Vit D reseptörü pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da medyan sağkalım reseptör negatif olanlara göre daha iyi bulunmuştur. VDR pozitif olanlarda medyan sağkalım 56,8 ay saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım %69,4 oranında saptanmıştır. VDR negatif olanlarda medyan sağkalım 60 ay saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım %32 oranında bulunmuştur. VDR pozitif ve negatif olanlar arasında medyan sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,053)

Hastalıksız sağkalım için VDR'e göre anlamlı fark saptanmadı. VDR negatif olanlarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %56.8 bulunurken, VDR pozitif olanlarda %43.3 bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

KRK, gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup dünyada tüm kansere bağlı kanserler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 1960'lı yıllardan itibaren KRK hastalarının 5 yıllık sağkalım oranlarında belirgin artışlar izlenmiştir. Sağkalımdaki bu artışta, daha radikal cerrahi girişimlerin yanı sıra cerrahi öncesi iyi evreleme ve daha iyi patolojik değerlendirme ve adjuvan tedavilerin uygulanması etkili olmuştur.

KRK oluşumunu önlemede koruyucu faktörlerin başında vitamin D gelmektedir. Vitamin D'nin KRK gibi çeşitli kanserlerin görülme riskini azalttığı bilinmektedir. Bu etki; özellikle diyet, deri tipi, coğrafik özellikler serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyi ve son yıllarda önem kazanan VDR ekspresyonu ve VDR gen poliformizmine bağlıdır.

İlk defa 1980 yılında VitD'nin antiproliferatif ve differansiyasyon öncüsü ajan olduğu bulunmuştur. Garland ve arkadaşlarının 1989 da [162], Cross ve arkadaşlarının 1992 de yaptığı epidemiyolojik çalışmalar sonrası vit D alımı ile KRK riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir [163]. Hulla ve arkadaşlarının 1995 de [164] yaptığı çalışmalar sonucunda Caco-2 kolon adenokanser hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ 'ün VDR medyatörlüğü eşliğinde büyümeyi inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Platz ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada düşük 1,25(OH)₂D₃ değerlerinin distal kolorektal adenom riskini artırdığı gösterilmiştir [165].

Plazma vitamin D düzeyi ve muhtemel tüm vücut vitamin D düzeyi çeşitli kanserlerin azalmış insidansı ve mortalitesi ile ilişkilidir. Vitamin D reseptörü(VDR), proliferasyon inhibisyonunda ve sellüler differansiyasyonda önemli bir rol alan transkripsiyon faktörüdür. [166]. VDR'nin çeşitli kanserlerde ekspresyonu ya artmakta ya da azalmaktadır [167]. VDR, KRK'de erken evre neoplazi durumunda ekspresyonu olmakta, yüksek greyd ve metastatik neoplazi durumunda ise ekspresyonu olmamaktadır [78].

VDR, fosfotidilinositol 3 kinaz'a(FI3K) bağlanarak, hücrel proliferasyonu inhibe ederken, differansiyasyonu artırmaktadır[166]. VDR ekspresyonu yapan hücrelerde; maliyn trasnformasyon kazanmak için FI3K ve RAS-MAPK yolağının aktivasyonuna gerek duyulmaktadır [168]. Bu yolakların aktivasyon durumu lösemi hücrelerinde [169] ve kolon kanseri hücrelerinde gösterilmiştir.

KRK'de VDR ekspresyonunun, FI3K ve RAS-MAPK yolaklarındaki mutasyonlarla ilişkisinin olabileceği kanısına varılmıştır. Shoke Kure ve arkadaşlarının yaptığı 619 KRK vakasının katıldığı 2 prospektif kohort çalışmasında,(Nurses' Health Study, Health Professionals Follow-up Study) VDR ekspresyonunun hasta yaşam süresi, FIK3CA ve KRAS mutasyonları ile olan ilişkisi incelenmiş. 619 vakadan 233 vakada(%38) VDR pozitifliği saptanmış. VDR ekspresyonu yüksek greyd tümörlerde önemli derecede az çıkmış..[OR, 0.41; 95% confidence interval (95% CI), 0.20-0.81; $P = 0.008$]. VDR ekspresyonunda artışın , FIK3CA(OR, 2.17; 95% CI, 1.36-3.47; $P = 0.001$), KRAS mutasyonları(OR, 1.55; 95% CI, 1.11-2.16; $P = 0.010$) ve FIK3CA/KRAS mutasyonu (58%, 29 of 50; OR, 2.97; 95% CI, 1.61-5.47; $P = 0.0003$) ile ilişkili olduğu tespit edilmiş. Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda VDR ekspresyonunun KRK spesifik yaşam süresi üzerinde anlamlı derecede ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda VDR'nin asıl etkisini; KRAS ve FIK3CA mutasyonları üzerinden yaptığı ve KRK tedavi ve prognozunda bu iki yolağın dikkate alınması gerektiğini belirtmişler [170].

Yapılan bir diğer çalışmada VDR protein ekspresyonunun, KRAS mutasyonu (+) olan kolon kanser hücrelerinde down regüle olduğu saptanmıştır [171].

Çalışmamızda VDR(+) ve VDR(-) olanlar arasında prognoz açısından önem arz eder fark olmamasının nedeni, VDR(+) olan vakalarda FIK3CA ve KRAS mutasyonlarının olmasından kaynaklanabilir.

1999'da M G Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 adet kolorektal kanser tanısı olan olguların parafin bloklarında perinükleer vit D reseptör ekspresyonunu, monoklonal antikoların (9A7 IgG2b) kullanıldığı immunohistokimyasal yöntemle değerlendirmişler. İmmunohistokimyasal yöntem kullanıldığında, kolorektal kanser hücrelerinde vit D reseptör ekspresyonunun

hücrel differansiyasyon ve hastalık evresi ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır [174]. VDR'nün tespiti için, Radiyoligand bağlayıcı teknik kullanıldığında değerlendirmeye alınan kolorektal tümörlerde vit D reseptör ekspresyonunun azaldığı [175], buna karşın Northern Blot tekniği ile yapılan çalışmalarda vit D reseptör mRNA ekspresyonunun; normal, premaliyn ve maliyn hücrelerde evreye ve tümör hücre differansiyasyonuna göre farklılık göstermediği saptanmıştır [176]. Böylece vit D reseptör ekspresyonunun klinik sonuçlar açısından iyi bir prognostik değer olabileceğinin şüpheli olabileceği belirtilmiştir. Anticancer Research dergisinin Kasım-Aralık 1989 tarihli sayısında Lointier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal adenokarsinom tanısı olan 12 erkek ve 11 kadının hem normal mukoza örneğinde hem de kanserli dokudan alınan örnekte vit D reseptör tayini yapılmış. DKK(dekstran kaplı kömür) tekniği kullanılmış. 23 örneğin 21'inde normal mukozada vit D reseptör pozitifliği saptanırken, 4 adet kanserli dokudan alınan örnekte vit D reseptör pozitifliği saptanmış. Sonuçta maliyn transformasyon gösteren dokuda vit D reseptör ekspresyonun kaybı olduğu ve buradan yola çıkarak vit D reseptör ekspresyonunun insanda KRK'de diferansiyasyon markırı olabileceği belirtilmiş [177]. 1990 Ocak ayında J Steroid Biochemistry dergisinde yayınlanan makalede Meggough F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özefagus, kolon, rektum ve pankreas patoloji spesimenlerinde kanserli doku ve yanındaki normal dokuda nükleer 1,25(OH)2D3 reseptör düzeyi değerlendirilmiş. Çalışmadaki toplam 120 adet Kolon Adenokarsinom tanısı olan vakalarda yapılan değerlendirmede DKK tekniği kullanılmış. Normal dokudaki VDR düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmış. Düşük reseptör düzeyine ait dokuda maliyn transformasyonun yüksek olduğu kaydedilmiştir [178]. The British Journal of Surgery de Nisan 1991'de yayınlanan makalede Lointier P ve arkadaşlarının yaptığı 90 adet opere kolon adenokarsinomunda VDR ekspresyonu değerlendirilmiş. Vit D reseptör tayini, DKK tekniği kullanılarak yapılmış. Sonuçta maliyn transformasyon gösterenlerde reseptör kaybı olduğu saptanmıştır [179]. Bizim çalışmamızda 9A7 IgG2b monoklonal antikorunun kullanıldığı immunohistokimyasal yöntem kullanılarak perinükleer değerlendirme yapıldı. VDR pozitifliği ve negatifliği arasında seroza invazyonu, lenf nodu tutulumu , 5 yıllık yaşam ve hastalıksız

sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonucun bu şekilde çıkması, kullanılan boyama tekniğine bağlı olmuş olabilir.

KRK dışında diğer kanserlerde VDR ile kanser seyri arasındaki ilişki incelenmiş. Meme kanserinde yapılan çalışmalar sonucunda bazı meme kanser hücrelerinde, vit D döngüsü ile ilgili enzimlerin fonksiyonlarını değiştirerek veya VDR fonksiyonunu downregüle ederek 1,25 OH D'in VDR'e karşı duyarlılığını kaybettiği gösterilmiş. Meme kanseri ile VDR ekspresyonu arasındaki ilişki farelerde yapılmış. VDR ekspresyonu az olan farelerde Vitamin D; normal meme bezinde negatif büyüme kontrolüne, anormal duktal morfolojiye, preneoplastik lezyon insidansında artışa yol açtığı görülmüştür [180]. Yine meme kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hem 1 alfa hidroksilaz hem de VDR, mRNA değerleri ve östrojen reseptör durumunun; histolojik greyd, vasküler invazyon durumu, lenf nodu metastazı ile ilişkilerinin olmadığı tespit edilmiş. Meme kanseri üzerine yapılan bir diğer çalışmada VDR meme kanserinde %80 bulunmuştur. VDR polimorfizminin meme kanseri prognozu üzerine etkili faktör olduğu tespit edilmiştir [181].

Akciğer kanseri ile yapılan bir çalışmada ileri evre Küçük hücreli olmayan Akciğer kanserinde vitamin D etkisinin yaşam süresine olan etkisi saptanmamıştır [182,183]. Renal hücreli karsinom ve VDR ile ilgili yapılan çalışmada, normal böbrek dokusunda VDR ve metabolik yol enzimleri eksprese edilirken maliyn transformasyonda VDR ve metabolik enzimler kaybolmaktadır [167].

Sonuç olarak; VDR ekspresyonunun KRK prognozu üzerine olan etkisinin tek başına anlamlı olmadığı saptanmıştır. Reseptör ekspresyonu dışında reseptör polimorfizminin ve reseptörün etkilediği yollarda rol oynayan mutasyonların da prognozu belirlemede etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

6. ÖZET

KOLOREKTAL KANSERLERDE VİTAMİN D RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRE İLE İLİŞKİSİ ve PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Kolorektal kanser (KRK) gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda KRK insidansı ile düşük serum 25-hidroksivitaminD3 düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsan normal ve malign kolorektal epitel hücresi, Vitamin D reseptör (VDR) ve 1,25(OH)2D3 sentez ve yıkımında görevli enzimleri eksprese etmektedirler. 1,25(OH)2 D3 insan kolon kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmekte, differansiyasyon ve apoptozisini indüklemektedir.

Bu çalışma, VDR ekspresyonunun KRK prognozu ve evresi ile olan ilişkisini incelemek amacıyla yapıldı.

KRK tanısı olan 115 olgunun patolojik preperatı değerlendirildi. Perinükleer vitamin D reseptörü immün histokimyasal olarak (9A7 IgG2b monoklonal antikoru ile) değerlendirildi.

VDR pozitifliği ile seroza infiltrasyonu, metastatik lenf nodu tutulumu, nüks etme süresi ve evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Vit D reseptörü pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağkalım reseptör negatif olanlara göre daha iyi bulundu. VDR pozitif olanlarda medyan sağkalıma ulaşamamakla birlikte 5 yıllık sağkalım %69,4 oranında saptandı. VDR negatif olanlarda medyan sağkalım 60 ay saptanmış olup 5 yıllık sağkalım %32 oranında bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da VDR pozitif olan hastaların medyan sağ kalımı negatif olanlara göre daha iyi bulundu ($p=0.053$). Hastalısız sağkalım için VDR'e göre anlamlı fark saptanmadı. VDR negatif olanlarda hastalısız sağkalım %56.8 bulunurken VDR pozitif olanlarda %43.3 bulundu.

Sonuç olarak; VDR ekspresyonunun KRK prognozu üzerine olan etkisinin tek başına anlamlı olmadığı ve reseptör ekspresyonu dışında reseptör

polimorfizminin ve reseptörün etkilediği yolaklarda rol oynayan mutasyonların vb diğer faktörlerin araştırılmasının yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, vitamin D reseptör pozitifliği, immunohistokimya

7.SUMMARY

EXPRESSION OF VITAMIN D RECEPTOR AT COLORECTAL CARCINOMA IN COLORECTAL CARCINOMA STAGING AND ITS EFFECTS ON PROGNOSIS

Colorectal carcinoma (CRC) is the most common cancer of the gastrointestinal system and is the second reason of cancer related deaths after lung carcinoma, worldwide. It is shown in the epidemiologic studies CRC incidence is reversely related with 25-hydroxyvitaminD3 levels in serum. Malign and normal colorectal epithelium express the necessary enzymes of Vitamin D receptor (VDR) and 1,25(OH)2D3 synthesis and degradation. 1,25(OH)2D3 makes an inhibitory effect on proliferation of human colon cancer cells and induces their differentiation and apoptosis.

This study aims the effects of VDR expression with the prognosis and the stage of CRC.

Pathologic specimens of 115 patients diagnosed with CRC were analysed. Perinuclear vitamin D receptors are analysed immunohistochemically (with 9A7 Ig G2b monoclonal antibody).

VDR positiveness and serosa infiltration, metastatic lymph node involvement, relapse period and stage relationship was not significant statistically. Survival was found better in Vitamin D receptor positive patients against receptor negative patients, however result was not significant statistically. VDR positive patients could not reach median survival but 5 year survival was found %69,4.

Median survival was found 60 months and 5 year survival was %32 in VDR negative patients. Median survival of VDR positive patients was found better than VDR negative patients but this was not significant statistically ($p=0.053$). Survival without disease was not significant according to VDR. 5 year survival without disease was %56,8 in patients with VDR negative patients and %43,3 in patients with VDR positive patients.

In conclusion CRC prognosis was not affected only with VDR expression. Besides receptor expression, receptor polymorphism and mutations at the routes of receptor affection and investigation of other factors would be beneficial.

Key words: Colorectal carcinoma, vitamin D receptor positiveness, immunohistochemistry

8. KAYNAKLAR

1. Jemal, A., Ahmedin Jemal, DVM, PhD¹, Rebecca Siegel, MPH², Elizabeth Ward, PhD³, Yongping Hao, PhD⁴, Jiaquan Xu, MD⁵ and Michael J. Thun, MD, MS⁶
Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 2009. 59(4): p. 225-49.
2. Eddy, D.M., *Screening for colorectal cancer*. Ann Intern Med, 1990. 113(5): p. 373-84.
3. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 1999. 49(1): p. 33-64, 1.
4. Burt, R.W., J.A. DiSario, and L. Cannon-Albright, *Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk*. Annu Rev Med, 1995. 46: p. 371-9.
5. Lynch, H.T. and A. de la Chapelle, *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 919-32.
6. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, *Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas*. N Engl J Med, 1992. 326(10): p. 658-62.
7. Winawer, S.J., et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps*. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med, 1996. 334(2): p. 82-7.
8. Brentnall, T.A., et al., *Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1996. 110(2): p. 331-8.
9. D'Haens, G.R., B.A. Lashner, and S.B. Hanauer, *Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 1993. 88(8): p. 1174-8.
10. Ekblom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. 323(18): p. 1228-33.
11. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. JAMA, 2008. 300(23): p. 2765-78.
12. Inoue, M., et al., *Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan*. Arch Intern Med, 2006. 166(17): p. 1871-7.
13. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(22): p. 1679-87.

14. Giovannucci, E., *Insulin and colon cancer*. Cancer Causes Control, 1995. 6(2): p. 164-79.
15. Koenuma, M., T. Yamori, and T. Tsuruo, *Insulin and insulin-like growth factor I stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma* 26. Jpn J Cancer Res, 1989. 80(1): p. 51-8.
16. Watkins, L.F., L.R. Lewis, and A.E. Levine, *Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line*. Int J Cancer, 1990. 45(2): p. 372-5.
17. Ma, J., et al., *Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3*. J Natl Cancer Inst, 1999. 91(7): p. 620-5.
18. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekblom, *Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?* Gastroenterology, 2001. 121(3): p. 542-7.
19. Longnecker, M.P., et al., *A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer*. Cancer Causes Control, 1990. 1(1): p. 59-68.
20. Gapstur, S.M., J.D. Potter, and A.R. Folsom, *Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women*. Int J Epidemiol, 1994. 23(1): p. 50-7.
21. Cho, E., et al., *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies*. Ann Intern Med, 2004. 140(8): p. 603-13.
22. Martinez, M.E., et al., *Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group*. J Natl Cancer Inst, 1997. 89(13): p. 948-55.
23. Giovannucci, E., et al., *Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men*. Ann Intern Med, 1995. 122(5): p. 327-34.
24. Delhougne, B., et al., *The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80(11): p. 3223-6.
25. Fukuda, I., et al., *Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University*. Intern Med, 2001. 40(10): p. 987-92.

26. Bogazzi, F., et al., *Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(8): p. 3938-42.
27. Brose, M.S., et al., *Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(18): p. 1365-72.
28. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(18): p. 1358-65.
29. Kirchhoff, T., et al., *Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(1): p. 68-70.
30. Baxter, N.N., et al., *Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. 128(4): p. 819-24.
31. Negri, E., et al., *Fiber intake and risk of colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998. 7(8): p. 667-71.
32. Chao, A., et al., *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. JAMA, 2005. 293(2): p. 172-82.
33. MacLennan, R., et al., *Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas*. J Natl Cancer Inst, 1995. 87(23): p. 1760-6.
34. Giovannucci, E., *Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer*. Am J Epidemiol, 1998. 147(11): p. 1043-52.
35. Terry, P., et al., *Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst, 2001. 93(7): p. 525-33.
36. Slattery, M.L., et al., *Eating patterns and risk of colon cancer*. Am J Epidemiol, 1998. 148(1): p. 4-16.
37. Koushik, A., et al., *Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies*. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(19): p. 1471-83.
38. Larsson, S.C., et al., *Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort*. Int J Cancer, 2005. 113(5): p. 829-34.
39. Sanjoaquin, M.A., et al., *Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom*. Br J Cancer, 2004. 90(1): p. 118-21.

40. Choi, S.W. and J.B. Mason, *Folate and carcinogenesis: an integrated scheme*. J Nutr, 2000. 130(2): p. 129-32.
41. Giovannucci, E., et al., *Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study*. Ann Intern Med, 1998. 129(7): p. 517-24.
42. Ulvik, A., et al., *Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum*. Am J Med Genet, 2001. 101(3): p. 246-54.
43. Cole, B.F., et al., *Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial*. JAMA, 2007. 297(21): p. 2351-9.
44. Logan, R.F., et al., *Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas*. Gastroenterology, 2008. 134(1): p. 29-38.
45. Holt, P.R., et al., *Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial*. JAMA, 1998. 280(12): p. 1074-9.
46. Wu, K., et al., *Calcium intake and risk of colon cancer in women and men*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(6): p. 437-46.
47. Kim, H.S., et al., *Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(8): p. 869-74.
48. Grau, M.V., et al., *Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(23): p. 1765-71.
49. Newmark HL, W.M.B.W., *Colon cancer* 1984; 72:1323-1325.
50. Geelen, A., et al., *Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Am J Epidemiol, 2007. 166(10): p. 1116-25.
51. Wolin, K.Y., et al., *Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2009. 100(4): p. 611-6.
52. Chlebowski, R.T., et al., *Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women*. N Engl J Med, 2004. 350(10): p. 991-1004.
53. Poynter, J.N., et al., *Statins and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2005. 352(21): p. 2184-92.

54. Bjelakovic, G., et al., *Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. 24(2): p. 281-91.
55. Garland, C.F. and F.C. Garland, *Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?* *Int J Epidemiol*, 1980. 9(3): p. 227-31.
56. Stoorvogel, W., et al., *Late endosomes derive from early endosomes by maturation*. *Cell*, 1991. 65(3): p. 417-27.
57. Colston, K., M.J. Colston, and D. Feldman, *1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture*. *Endocrinology*, 1981. 108(3): p. 1083-6.
58. Lointier, P., et al., *The role of vitamin D3 in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro*. *Anticancer Res*, 1987. 7(4B): p. 817-21.
59. Gross, M., et al., *Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on mouse mammary tumor (GR) cells: evidence for receptors, cellular uptake, inhibition of growth and alteration in morphology at physiologic concentrations of hormone*. *J Bone Miner Res*, 1986. 1(5): p. 457-67.
60. Skowronski, R.J., D.M. Peehl, and D. Feldman, *Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in human prostate cancer cell lines*. *Endocrinology*, 1993. 132(5): p. 1952-60.
61. Giovannucci, E., *Commentary: vitamin D and colorectal cancer--twenty-five years later*. *Int J Epidemiol*, 2006. 35(2): p. 222-4.
62. Simboli-Campbell, M., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 translocates protein kinase C beta to nucleus and enhances plasma membrane association of protein kinase C alpha in renal epithelial cells*. *J Biol Chem*, 1994. 269(5): p. 3257-64.
63. Diaz, G.D., et al., *Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy*. *Cancer Res*, 2000. 60(8): p. 2304-12.
64. Cantorna, M.T., et al., *Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system*. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(6 Suppl): p. 1717S-20S.
65. Adams, J.S., et al., *Vitamin D in defense of the human immune response*. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1117: p. 94-105.

66. Griffin, M.D., X. Dong, and R. Kumar, *Vitamin D receptor-mediated suppression of RelB in antigen presenting cells: a paradigm for ligand-augmented negative transcriptional regulation*. Arch Biochem Biophys, 2007. 460(2): p. 218-26.
67. Baker AR, M.D., *frequency of fokl*. 1998.
68. Haussler, M.R., et al., *The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed*. J Bone Miner Res, 1998. 13(3): p. 325-49.
69. Barsony, J., et al., *Immunocytology with microwave-fixed fibroblasts shows 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-dependent rapid and estrogen-dependent slow reorganization of vitamin D receptors*. J Cell Biol, 1990. 111(6 Pt 1): p. 2385-95.
70. Fedirko, V., et al., *Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. 19(1): p. 280-91.
71. Osborne, J.E. and P.E. Hutchinson, *Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma?* Br J Dermatol, 2002. 147(2): p. 197-213.
72. Freedman, L.P., *Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation*. J Nutr, 1999. 129(2S Suppl): p. 581S-586S.
73. Kallay, E., et al., *Characterization of a vitamin D receptor knockout mouse as a model of colorectal hyperproliferation and DNA damage*. Carcinogenesis, 2001. 22(9): p. 1429-35.
74. Bises G, K.E., Weiland T, . *25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase expression* 2005.
75. Zehnder, D., et al., *Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(2): p. 888-94.
76. Hsu, J.Y., et al., *Reduced 1alpha-hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D3-induced growth inhibition*. Cancer Res, 2001. 61(7): p. 2852-6.
77. Friedrich, M., et al., *Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in normal and malignant breast tissue*. Anticancer Res, 2006. 26(4A): p. 2615-20.
78. Matusiak, D., et al., *Expression of vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D3-1{alpha}-hydroxylase in normal and malignant human colon*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14(10): p. 2370-6.
79. Anderson, M.G., et al., *Expression of VDR and CYP24A1 mRNA in human tumors*. Cancer Chemother Pharmacol, 2006. 57(2): p. 234-40.

80. Shabahang, M., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor as a marker of human colon carcinoma cell line differentiation and growth inhibition*. Cancer Res, 1993. 53(16): p. 3712-8.
81. Sheinin, Y., et al., *In situ mRNA hybridization analysis and immunolocalization of the vitamin D receptor in normal and carcinomatous human colonic mucosa: relation to epidermal growth factor receptor expression*. Virchows Arch, 2000. 437(5): p. 501-7.
82. Lamprecht, S.A.L., M. (2003) *Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms*. . 2003.
83. Yanagisawa, J., et al., *Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators*. Science, 1999. 283(5406): p. 1317-21.
84. (Jensen, S.S., Madsen, ,, *Inhibitory effects of 1- ,25-dihydroxyvitamin D3 on the G1-S phasecontrolling machinery*. 2001.
85. Vandewalle, B., N. Wattez, and J. Lefebvre, *Effects of vitamin D3 derivatives on growth, differentiation and apoptosis in tumoral colonic HT 29 cells: possible implication of intracellular calcium*. Cancer Lett, 1995. 97(1): p. 99-106.
86. Banerjee, P. and M. Chatterjee, *Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview*. Mol Cell Biochem, 2003. 253(1-2): p. 247-54.
87. Elloul, S., et al., *Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma*. Cancer, 2005. 103(8): p. 1631-43.
88. Martin, T.A., et al., *Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2005. 12(6): p. 488-96.
89. Shih, J.Y., et al., *Transcription repressor slug promotes carcinoma invasion and predicts outcome of patients with lung adenocarcinoma*. Clin Cancer Res, 2005. 11(22): p. 8070-8.
90. Uchikado, Y., et al., *Slug Expression in the E-cadherin preserved tumors is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma*. Clin Cancer Res, 2005. 11(3): p. 1174-80.

91. Bouillon, R., W.H. Okamura, and A.W. Norman, *Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system*. Endocr Rev, 1995. 16(2): p. 200-57.
92. Platz AE, H.S., Hollis BW, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer and F.e. al, *Plasma 1,25-dihydroxy- and 5-hydroxyvitamin D and Adenomatous polyps of the distal colorectum*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000: p. 1059-1065.
93. Gerner JM, D.M.C.P. and 144–150, *25-Hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol*. Clin Pathol 30:, 1977: p. 144–150.
94. Otani, T., et al., *Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study*. Br J Cancer, 2007. 97(3): p. 446-51.
95. Wactawski-Wende, J., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2006. 354(7): p. 684-96.
96. Gomam ED, G.C., Garland FC, et al, *Vitamin D and prevention of colorectal cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol 2005. 97: p. 179-194.
97. Feskanich, D., et al., *Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. 13(9): p. 1502-8.
98. Dietrich, T., et al., *Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population*. Am J Clin Nutr, 2004. 80(1): p. 108-13.
99. Timms PM, M.N., Hitman, *Circulating MMP9, vitamin D and variation*. 2002.
100. Froicu, M., et al., *A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases*. Mol Endocrinol, 2003. 17(12): p. 2386-92.
101. Crucitti, F., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends*. J Surg Oncol Suppl, 1991. 2: p. 76-82.
102. Speights, V.O., et al., *Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations*. South Med J, 1991. 84(5): p. 575-8.
103. Steinberg, S.M., et al., *Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience*. Cancer, 1986. 57(9): p. 1866-70.
104. Ford, A.C., et al., *Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis*. Gut, 2008. 57(11): p. 1545-53.
105. Goodman, D. and T.T. Irvin, *Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon*. Br J Surg, 1993. 80(10): p. 1327-9.
106. goodman, D., irvin, *delay in the diagnosis*. 1993.

107. Macrae, F.A. and D.J. St John, *Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas*. Gastroenterology, 1982. 82(5 Pt 1): p. 891-8.
108. Joosten, E., et al., *Iron status and colorectal cancer in symptomatic elderly patients*. Am J Med, 2008. 121(12): p. 1072-7.
109. Panwalker, A.P., *Unusual infections associated with colorectal cancer*. Rev Infect Dis, 1988. 10(2): p. 347-64.
110. Beahrs, O.H. and P.M. Sanfelippo, *Factors in prognosis of colon and rectal cancer*. Cancer, 1971. 28(1): p. 213-8.
111. Copeland, E.M., L.D. Miller, and R.S. Jones, *Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum*. Am J Surg, 1968. 116(6): p. 875-81.
112. Polissar, L., D. Sim, and A. Francis, *Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors*. Dis Colon Rectum, 1981. 24(5): p. 364-9.
113. Wolmark, N., et al., *The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials*. Ann Surg, 1983. 198(6): p. 743-52.
114. Delaitre, B., et al., *[Severe diarrhea disclosing toxic adenoma of the thyroid]*. Presse Med, 1985. 14(21): p. 1200.
115. Halvorsen, T.B. and E. Johannesen, *DNA ploidy, tumour site, and prognosis in colorectal cancer. A flow cytometric study of paraffin-embedded tissue*. Scand J Gastroenterol, 1990. 25(2): p. 141-8.
116. Langevin, J.M. and S. Nivatvongs, *The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study*. Am J Surg, 1984. 147(3): p. 330-3.
117. Passman, M.A., R.F. Pommier, and J.T. Vetto, *Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers*. Dis Colon Rectum, 1996. 39(3): p. 329-34.
118. Morrin, M.M., et al., *Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions*. Dis Colon Rectum, 2000. 43(3): p. 303-11.
119. Macari, M., et al., *Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy*. AJR Am J Roentgenol, 1999. 173(3): p. 561-4.

120. Busch, E., et al., *Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma*. Ann Surg Oncol, 1994. 1(3): p. 222-8.
121. Friedman, S.L., T.L. Wright, and D.F. Altman, *Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings*. Gastroenterology, 1985. 89(1): p. 102-8.
122. busch, *primary*. 1994.
123. Wiggers, T., J.W. Arends, and A. Volovics, *Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections*. Dis Colon Rectum, 1988. 31(1): p. 33-41.
124. Chapuis, P.H., et al., *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer*. Br J Surg, 1985. 72(9): p. 698-702.
125. Tominaga, T., et al., *Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report*. Cancer, 1996. 78(3): p. 403-8.
126. Gunderson, L.L., et al., *Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes*. J Clin Oncol, 2010. 28(2): p. 256-63.
127. Washington, K., *7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(12): p. 3077-9.
128. Tepper, J.E., et al., *Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer*. J Clin Oncol, 2001. 19(1): p. 157-63.
129. Johnson, P.M., et al., *Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer*. J Clin Oncol, 2006. 24(22): p. 3570-5.
130. Baxter, N.N., et al., *An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data*. Dis Colon Rectum, 2010. 53(1): p. 65-70.
131. Berger, A.C., et al., *Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes*. J Clin Oncol, 2005. 23(34): p. 8706-12.
132. Nancy N. Baxter, Don J. Virnig, David A. Rothenberger, Arden M. Morris, Jose Jessurun and Beth A. Virnig , *Lymph Node Evaluation in Colorectal Cancer Patients*. Journal of the national cancer institute, 2005. volume:97, p 219-225

133. Adam C. Berger, Elin R. Sigurdson, Thomas LeVoyer, Alexandra Hanlon, Robert J. Mayer, John S. Macdonald, Paul J. Catalano, Daniel G. Haller, Colon Cancer Survival Is Associated with Decreasing Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes, *Journal of Clinical Oncology* vol 23No:34, 2005, pp:8706-8712
134. M. O. Meyers, D. R. Hollis, R. J. Mayer, A. B. Benson, R. M. Goldberg, B. Cummings, L. L. Gunderson, J. A. Martenson, J. S. Macdonald, M. O'Connell and J. E. Tepper, *Journal of Clinical Oncology*, vol.25,no.18,2007:4006
135. Wong, S.L., et al., *Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer*. *JAMA*, 2007. 298(18): p. 2149-54.
136. Tsikitis, V.L., et al., *Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved*. *J Am Coll Surg*, 2009. 208(1): p. 42-7.
137. Stocchi, L., et al., *Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(18): p. 3895-902.
138. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4.
139. Goldstein, N.S. and J.R. Turner, *Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification*. *Cancer*, 2000. 88(10): p. 2228-38.
140. Michellassi, F., et al., *Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 1991. 214(1): p. 11-8.
141. minsky, B., *lymphatic*. 1989.
142. Compton, C.C., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. *Arch Pathol Lab Med*, 2000. 124(7): p. 979-94.
143. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited*. *Cancer*, 2002. 94(9): p. 2511-6.
144. Park, I.J., et al., *Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level*. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(11): p. 3087-93.

145. Canna, K., et al., *The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer*. Br J Cancer, 2005. 92(4): p. 651-4.
146. Locker, G.Y., et al., *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. J Clin Oncol, 2006. 24(33): p. 5313-27.
147. Newland, R.C., et al., *Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients*. Cancer, 1994. 73(8): p. 2076-82.
148. Gosens, M.J., et al., *Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma*. Clin Cancer Res, 2007. 13(22 Pt 1): p. 6617-23.
149. Ryan, R., et al., *Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. Histopathology, 2005. 47(2): p. 141-6.
150. Secco, G.B., et al., *Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum*. Oncology, 1994. 51(1): p. 30-4.
151. Thibodeau, S.N., G. Bren, and D. Schaid, *Microsatellite instability in cancer of the proximal colon*. Science, 1993. 260(5109): p. 816-9.
152. Jass, J.R., et al., *Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors*. Gut, 1998. 42(5): p. 673-9.
153. Messerini, L., et al., *Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables*. J Pathol, 1997. 182(4): p. 380-4.
154. Ruschoff, J., et al., *Poorly differentiated colonic adenocarcinoma, medullary type: clinical, phenotypic, and molecular characteristics*. Am J Pathol, 1997. 150(5): p. 1815-25.
155. Jen, J., et al., *Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer*. N Engl J Med, 1994. 331(4): p. 213-21.
156. Enker, W.E., et al., *DNA/RNA content and proliferative fractions of colorectal carcinomas: a five-year prospective study relating flow cytometry to survival*. J Natl Cancer Inst, 1991. 83(10): p. 701-7.

157. Bottger, T.C., et al., *Prognostic value of DNA analysis in colorectal carcinoma*. Cancer, 1993. 72(12): p. 3579-87.
158. Shepherd, N.A., K.J. Baxter, and S.B. Love, *The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation*. Gastroenterology, 1997. 112(4): p. 1096-102.
159. Halvorsen, T.B. and E. Seim, *Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer*. J Clin Pathol, 1989. 42(2): p. 162-6.
160. Gaffey, M.J., S.E. Mills, and E.E. Lack, *Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases*. Am J Surg Pathol, 1990. 14(11): p. 1010-23.
161. Grabowski, P., et al., *Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. 13(4): p. 405-11.
162. Garland, C.F., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study*. Lancet, 1989. 2(8673): p. 1176-8.
163. Cross, H.S., et al., *Growth control of human colon cancer cells by vitamin D and calcium in vitro*. J Natl Cancer Inst, 1992. 84(17): p. 1355-7.
164. Hulla, W., et al., *Growth control of human colon-adenocarcinoma-derived Caco-2 cells by vitamin-D compounds and extracellular calcium in vitro: relation to c-myc-oncogene and vitamin-D-receptor expression*. Int J Cancer, 1995. 62(6): p. 711-6.
165. Platz, E.A., et al., *Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. 9(10): p. 1059-65.
166. Deeb, K.K., D.L. Trump, and C.S. Johnson, *Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics*. Nat Rev Cancer, 2007. 7(9): p. 684-700.
167. Cross, H.S., et al., *The Vitamin D endocrine system of the gut--its possible role in colorectal cancer prevention*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. 97(1-2): p. 121-8.
168. Zhang, Y., J. Zhang, and G.P. Studzinski, *AKT pathway is activated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and participates in its anti-apoptotic effect and cell cycle control in differentiating HL60 cells*. Cell Cycle, 2006. 5(4): p. 447-51.

169. Hughes, P.J. and G. Brown, *1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated stimulation of steroid sulphatase activity in myeloid leukaemic cell lines requires VDRnuc-mediated activation of the RAS/RAF/ERK-MAP kinase signalling pathway*. J Cell Biochem, 2006. 98(3): p. 590-617.
170. Kure, S., et al., *Vitamin D receptor expression is associated with PIK3CA and KRAS mutations in colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(10): p. 2765-72.
171. Qi, X., et al., *p38 MAPK activation selectively induces cell death in K-ras-mutated human colon cancer cells through regulation of vitamin D receptor*. J Biol Chem, 2004. 279(21): p. 22138-44.
172. Demay, M.B., et al., *DNA sequences in the rat osteocalcin gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and confer responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. 87(1): p. 369-73.
173. Whitfield, G.K., et al., *Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃*. J Nutr, 1995. 125(6 Suppl): p. 1690S-1694S.
174. Thomas, M.G., et al., *Vitamin D receptor expression in colorectal cancer*. J Clin Pathol, 1999. 52(3): p. 181-3.
175. Meggough F, L.P., Saez S, *Sex steroid and 1,25-dihydroxy vitamin D₃ receptors in human colorectal adenocarcinoma and normal mucosa*. Cancer Res 1991. 5: p. 1227-30.
176. Kane, K.F., M.J. Langman, and G.R. Williams, *1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and retinoid X receptor expression in human colorectal neoplasms*. Gut, 1995. 36(2): p. 255-8.
177. Lointier P, Meggough F, Pezet D, Dapoigny M, Dieng PN, Soez S, Chipponi J, *Anticancer Research*, 1989 Nov-Dec; 9(6):1921-4
178. Meggough F, Lointier P, Pezet D, Saez S; *Evidence of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-receptors in human digestive mucosa and carcinoma tissue taken at different levels of digestive tract, in 152 patients*, J Steroid Biochem, 1990 Jun; 36(1-2):143-7
179. Lointier P, Meggough F, Dechelotte P, Pezet D, Ferrier C, Chipponi J, Saez S; *1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors and human colon adenocarcinoma* Br J Surg; 1991 Apr; 78(4):435-9

180. Welsh, J., *Vitamin D and breast cancer:insights from animal models*. American Journal of Clinical Nutrition, 2004. 80(6): p. 1721-1724. and *Malignant Breast Tissue*. Anticancer Research, 2009. 29: p. 155-158.
181. Stephanie L. Hines, M.D., H. Keels S. Jorn, M.D., Kristine M. Thompson, M.D., and Jan M. Larson, M.D. , *Breast cancer survivors and vitamin D: A review*. Nutrition, 2010. 26: p. 255-262.
182. Rebecca Suk Heist, W.Z., Zhaoxi Wang, Geoffrey Liu, Donna Neuberger, Li Su, Kofi Asomaning, and T.J.L. Bruce W. Hollis, John C. Wain, Edward Giovannucci, and David C. Christiani, *Circulating 25-Hydroxyvitamin D, VDR Polymorphisms, and Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. journal of clinical oncology, 2008. 26: p. 34.
183. Martin Blomberg Jensen, C.B.A., John E. Nielsena, Per Bagic, and A.J. Anne Jørgensena, Henrik Leffers *Expression of the vitamin D receptor, 25-hydroxylases, 1-hydroxylase and 24-hydroxylase in the human kidney and renal clear cell cancer*. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2010. 121: p. 37382.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : B.30.2.ANK.0.20.70.01

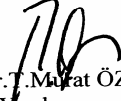
Konu : Çalışma dosyası hakkında

(168)
10916 12.05.2010

**Gastroenteroloji Bilim Dalı
Başkanlığına**

Bilim Dalınız öğretim üyesi Doç.Dr.Murat Törüner'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Kolon kanserinde Vit D reseptör ekspresyonu ve Vit D reseptör ekspresyonunun kolon kanseri prognozu ve evresi üzerine olan etkisi" başlıklı retrospektif araştırma dosyası, girişimsel olmayan klinik araştırmalar değerlendirme komisyonunun 03 Mayıs 2010 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygı ile rica ederim.


Prof.Dr.T.Murat ÖZSAN
Dekan Yardımcısı

Eki: 2 karar örneği

**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
DEĞERLENDİRME FORMU**

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhıye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kolon kanserinde Vit D reseptör ekspresyonu ve Vit D reseptör ekspresyonunun kolon kanseri prognozu ve evresi üzerine olan etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Murat Törüner			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ				
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	
		FAZ 4 ☐	BE/BY ☐	Diğer ise belirtiniz: ☐	
	Diğer ☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.12.2009	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	SİGORTA	☐
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	Diğer	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10-157	Tarih: 03 Mayıs 2010
	Doç.Dr.Murat Törtüner'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKAN VEKİLİ UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Bülent GÜMÜŞEL		
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Kabılım **	İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Derste
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
 ** :Toplantıda Bulunma