

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA SERUM
VEGF, SEMAFORİN DÜZEYLERİ VE NEUROPİLİN-1
EKSPRESYONLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. TUBA KARPUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA SERUM
VEGF, SEMAFORİN DÜZEYLERİ VE NEUROPİLİN-1
EKSPRESYONLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. TUBA KARPUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET ARTAÇ

KONYA, 2018

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek onkolojik klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden sayın hocam

Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ'a

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, bana destek olan Dr. Öğretim Üyesi Levent KORKMAZ'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç

Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma

Tezimin yürütülmesi için 151518014 no'lu projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama, kardeşime

Hayat arkadaşım sevgili eşim Uzm. Dr Savaş KARPUZ'a,

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan canlarım biricik oğullarım MEVLÜT ÇINAR ve YİĞİT ATA'ya

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım

ÖZET

METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA SERUM VEGF, SEMAFORİN DÜZEYLERİ VE NEUROPİLİN-1 EKSPRESYONLARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ

DR. TUBA KARPUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2018

Amaç: Kolorektal kanser yaygın ve öldürücü bir hastalıktır. Tedavide ilerlemelere rağmen prognozu belirlemek için belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada metastatik kolon kanserli hastalarda serum VEGF, semaforin düzeyleri ve neurofilin-1 ekspresyonunun prognostik faktör olarak kullanımını irdeledik.

Materyal ve Metod: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğimizde metastatik kolon kanseri tespit edilen 37 hastanın venöz kan örnekleri alındı ve serumlarından Semaforin 3A ve VEGF-A düzeyleri tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ayda çalışıldı. Çalışmaya katılan bireylerin 19 tanesinin patoloji preperatlarında neuropilin-1 ekspresyonu bakıldı. İstatistiki yöntem olarak sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi ve prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisini değerlendirmek için Cox regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 37 hastanın yaş ortaması 60 idi. Tedavi öncesi VEGF-A düzeyi ve neuropilin-1 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.064$, $p=0.344$). Tedavi öncesi semaforin 3A düzeyi 5.4' den düşük olanlarda sağkalım ortalama 10.5 ay iken 5.4' den yüksek olanlarda 4.5 ay idi ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (RO 0.23, %95 GA 9.635-11.391, $p=0.012$) (Karaciğer metastazı bulunması ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,017$)).

Sonuç: Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tanı anında semaforin 3A düzeyleri genel sağkalım için prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, VEGF, Semaforin, Neuropilin

ABSTRACT**RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VEGF, SEMAPHORIN, NEUROPILIN-1
EXPRESSION AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH COLON CANCER****DR TUBA KARPUZ****SPECIALTY THESIS****KONYA 2018**

Aim: Colorectal cancer is a common and fatal disease. Despite the progress in treatment, markers are needed to determine the prognosis. In this study, we evaluated the use of serum VEGF, semaphorin levels and neuropilin-1 expressions as prognostic factors in patients with metastatic colon cancer.

Materials and Method: The study was conducted at Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Medical Faculty Medical Oncology Clinic. Venous blood samples of 37 patients with metastatic colon cancer were taken, and serum semaphorin 3A and VEGF-A levels were studied in pre-treatment and the 1st and third months after the treatment was initiated. Neuropilin-1 expressions of 19 of the participated individuals were assessed in the pathology preparates. For the statistical analysis, Kaplan-Meier method was used to assess the survival analysis and Cox regression analysis was used to evaluate the association between the prognostic factors and the survival.

Findings: The mean age of the 37 patients who were assessed was 60 years. There was no significant correlation between the survival and pre-treatment VEGF-A level and neuropilin-1 expression. ($p=0.064$, $p=0.344$ respectively). In patients with pre-treatment semaphorin 3A levels below 5.4, mean survival was 10.5 months and 4.5 months in patients with higher than 5.4 and the difference was statistically significant (HR 0.23, %95 CI 19.635-11391, $p=0,012$). There was a significant correlation between the presence of liver metastasis and progression-free survival ($p=0,017$).

Result: In patients with metastatic colorectal cancer, semaphorin 3A levels at the time of the diagnosis can be used as a prognostic marker for the overall survival.

Key Words: Metastatic colorectal cancer, VEGF, Semaphorin, Neuropilin

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜRLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1Epidemiyoloji.....	2
2.2RiskFaktörleri	3
2.2.1 Hereditör kolorektal kanser sendromları.....	3
2.2.1.1Ailesel adenomatöz polipozis	3
2.2.1.2 MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP)	3
2.2.1.3 Lynch Sendromu	4
2.2.1.4 Sporadik KRK'in veya adenomatöz poliplerin kişisel veya ailesel öyküsü.....	5
2.2.1.5 Enflamatuar barsak hastalığı.....	5
2.2.1.5.1 Ülseratif kolit	5
2.2.1.5.2 Crohn hastalığı	6
2.2.1.6 Abdominal radyasyon	6
2.2.1.7 Irk ve Cinsiyet	7
2.2.1.8 Akromegali	7
2.2.1.9 Böbrek transplantasyonu	7
2.2.1.10 Obezite	7
2.2.1.11 Diabetes mellitus ve insülin direnci	7
2.2.1.12 Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi	8
2.2.1.13 Tütün	8
2.2.1.14 Alkol	8
2.2.1.15 Androjen yoksunluğu tedavisi	9
2.2.1.16 Kolesistektomi	9
2.2.1.17 Diğer risk faktörleri.....	9
2.3 Koruyucu Faktörler.....	10
2.3.1 Fiziksel aktivite	10
2.3.2 Diyet.....	10

2.3.3 İlaçlar	13
2.4 Klinik	15
2.4.1 Lokal tümörden kaynaklanan semptomlar	15
2.4.2 Metastatik hastalık	16
2.4.3 Atipik Durumlar.....	16
2.5 Semptomların prognoz üzerindeki etkisi	16
2.6 TANI	17
2.7 Ayırıcı tanı	20
2.8 Evreleme	21
2.9 Tedavi.....	22
2.9.1 Lokalize Hastalığın yönetimi.....	22
2.9.2 Polipte karsinomun yönetimi	22
2.9.3 Lokal ileri primer lezyonların yönetimi	23
2.9.3.1 Yan etkiler	24
2.9.4 Metastatik hastalığın yönetimi	26
2.10 Prognoz	26
2.11 Tedavi sonrası gözetim	27
2.12 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü.....	27
2.12.1 VEGF inhibisyonunun klinik etkileri için mekanizmalar.....	28
2.12.1.1 Tümör endotelial proliferasyonunun inhibisyonu	28
2.12.1.2 Vasküler normalizasyon	28
2.12.1.3 Ödem azaltılması	29
2.13 Nörofilin 1.....	29
2.14 Semaforinler.....	29
3. MATERYAL ve METOD.....	30
4. Bulgular.....	32
5.Tartışma.....	42
6.Sonuçlar.....	46
7. Kaynaklar.....	47

TABLÖLAR

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler.....	32
Tablo 2. Hastaların semaforin, vegf-a ve nörofilin-1 sonuçları.....	33
Tablo 3. Klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle progresyonsuz ve genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi.....	36
Tablo 4. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi.....	37
Tablo 5. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi.....	37
Tablo 6. Semaforin ve Vegf-a düzeylerinin değişimlerinin paired samples t testi ile karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER

Resim 1 Neuropilin-1 x100 – ekspresyon.....	34
Resim 2 Neuropilin-1 x40 + ekspresyon.....	34
Resim 3 Neuropilin x40 ++ ekspresyon.....	35
Resim 4 Neuropilin-1 x40 +++ ekspresyon.....	35
Şekil 1. Hastaların tedavi başlamadan önceki semaforin 3a düzeyleri.....	38
Şekil 2. Hastaların tedavi başladıktan 1 ay sonraki semaforin3a düzeyleri.....	38
Şekil 3. Hastaların tedavi başladıktan 3 ay sonraki semaforin 3a düzeyleri.....	38
Şekil 4. Hastaların tedavi başlamadan önceki Vegf-a düzeyleri.....	39
Şekil 5. Hastaların tedavi başladıktan 1 ay sonraki Vegf-a düzeyleri.....	39
Şekil 6. Hastaların tedavi başladıktan 3 ay sonraki Vegf-a düzeyleri.....	39
Şekil 7. Karaciğer metastazı olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım analizi.....	40
Şekil 8. Kras mutasyonunun genel sağkalım üzerine etkisi.....	40
Şekil 9. Semaforin 3a ilaç başlanmadan önceki düzeyinin ortalama değere göre kaplan meier analiziyle gösterimi.....	41

KISALTMALAR

KRK	:Kolorektal kanser
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
AFAP	: Attenüe FAP
APC	: Adenomatöz polipozis koli
MAP	: MUTYH ile ilişkili polipozis
HNPCC	:Kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser
IGF-I	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
25-OHD	:25-hidroksivitamin D
RR	:Rölatif risk
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
PET	: Positron emisyon tomografisi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser(KRK) yaygın ve öldürücü bir hastalıktır. KRK gelişme riski hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenir. KRK mortalite oranı ve insidansı bölgeler arasında değişkenlik gösterir. Erkeklerde 3. kadınlarda 2. en sık teşhis edilen kanser türüdür ve 2012 yılında 1,4 milyon yeni vaka bildirilmiştir (Torre 2015). Ülkemizde insidans 16,58/100,000 dir (GLOBOCAN Database). Amerika Birleşik Devletlerinde KRK insidansı ve ölüm oranı yavaş ama sürekli azalmaktadır (Ryerson 2016).

KRK' den ölüm hızı 1980'lerin ortalarından beri Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok batılı ülkede giderek azaldı(Center 2009). Bu azalma, kolonik poliplerin saptanması ve çıkarılması, erken dönemde KRK' lerin saptanması ve daha etkili tedavilere atfedilebilir. Bununla birlikte, en azından Amerika Birleşik Devletleri'nde, KRK mortalitesindeki azalma, KRK taramasının yaygın uygulanmasından ve etkin adjuvan tedavisinin yaygın olarak kullanılmasından önce başlamıştır (Lee 2013).

Tarama programları ve tedavideki gelişmelerin ışığında tanı almış hastalarda prognozu öngörmek ve tedavi seçimini belirlemek için belirteçlere ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmada metastatik KRK'li hastalarda serum VEGF, semaforin 3A düzeyleri ve nörofilin-1 ekspresyonunun prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

GLOBOCAN veritabanınının 2012 verilerine göre en sık insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır ve en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunur(Jemal 2012). Bu coğrafi farklılıklar, genetik olarak belirlenen bir yatkınlığa yüklenen diyet ve çevresel maruziyetlerin farklılıklarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey KRK için bir risk faktörüdür. KRK düşük sosyoekonomik düzeyle %30 daha sık görülmektedir (Doubeni 2012). Fiziksel inaktivite, sağlıksız diyet, sigara içme ve obezite gibi değiştirilebilir davranışların, KRK riski altındaki sosyo-ekonomik düzensizliğin önemli bir oranını oluşturduğu düşünülmektedir.

Yaş, sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Kolon kanseri 40 yaşından önce nadirdir. İnsidans, 40-50 yaşları arasında belirgin bir şekilde artmaya başlar ve ondan sonraki her on yılda yaşa özel insidans oranları artar(Eddy 1990).

KRK insidansı 50 yaş altı grupta artarken, daha yaşlı gruplarda azalmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerde, 50 yaşın altındaki kadın ve erkeklerde KRK görülme sıklığı 1992'den 2012'ye kadar yılda yüzde 2,1 oranında artmıştır ancak 50 yaş altındaki mutlak insidans 50 yaş üzerine göre daha düşüktür(Siegel 2016). 50 yaş altındaki bu artışlar ağırlıklı olarak sol taraflı kanserler ve özellikle de rektal kanser tarafından sağlanmaktadır(Ahnen 2014). 50 yaşın altında teşhis konanların % 86'sının tanıda semptomatik olduğu ve bunun tanıda daha ileri evre ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ileri sürülmektedir(Dozois 2008).

Tüm KRK içinde sağ taraf ve proksimal kolon kanseri insidansında kademeli bir artış görülmektedir (Mamazza 1982). KRK'in anatomik dağılımındaki bu değişiklik, kısmen tanı ve tedavideki gelişmelere ve distal kolondaki adenomatöz poliplerin taramayla çıkarılmasının artmasına bağlı olabilir. Kolonoskopi, sol taraflı kanserlerin önlenmesinde daha etkilidir bu da kolonda kanser dağılımında bir değişikliğe neden olabilir. Farkın bir kısmı, kolonoskopi ile ilgili özelliklerin (eksik kolonoskopi, görünürlüğün bozulmasına yol açan anatomik konfigürasyonlar) olmasına bağlıdır, ancak biyoloji de aynı zamanda sağ ve sol kolon kanserleri arasında da farklılık gösterebilir.

Küresel olarak, Birleşik Devletler KRK' den yüksek sağkalım oranlarından birine sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü SEER Programı tarafından toplanan veriler, KRK için tedavi edilen tüm hastaların % 61'inin beş yıl hayatta kaldığını göstermektedir (Ries 1998). Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da daha sınırlı kaynak ve sağlık altyapısına sahip birçok ülkede mortalite oranları artmaya devam etmektedir (Center 2009).

2.2 Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler KRK geliştirme ihtimalini artırabilir (Chan 2010). Kalıtsal duyarlılık, riskteki en çarpıcı artışa neden olsa da, KRK'in çoğunluğu ailesel olmaktan ziyade sporadiktir.

2.2.1 Hereditör kolorektal kanser sendromları

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu ailesel kolon kanseri sendromlarının en sık görülenleri olmakla birlikte, bu iki durum KRK vakalarının yalnızca yaklaşık yüzde 5'ini oluşturmaktadır(Burt 1995).

2.2.1.1 Ailesel adenomatöz polipozis

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve onun varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve attenüe ailesel adenomatöz polipozis) KRK 'lerin % 1'den azını oluşturmaktadır. Tipik FAP'da, çocukluk çağında kolonda çok sayıda adenom görülür. Semptomlar ortalama 16 yaş civarında ortaya çıkar ve tedavi edilmemiş bireylerin yüzde 90'ında 45 yaşına kadar kolon kanseri ortaya çıkar. Attenüe FAP (AFAP) kolon kanseri riski taşır, ancak daha az adenom ve 54 yıllık daha yaşlı bir kanser tanısı yaşı ile karakterizedir.

FAP, 5. kromozom bulunan adenomatöz polipozis koli (APC) geninde germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Aynı gen AFAP formunda da yer alır, ancak APC gen mutasyonlarının bölgeleri farklıdır.

Askenazi Yahudi nüfusunun yaklaşık yüzde 6 ila 8'inde ortaya çıkan bir APC gen varyantı, polipozis olmadan 1.5 ila 2 kat artan kolon kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(Boursi 2013).

2.2.1.2 MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP)

MAP, baz eksizyon tamir gen mutY homologunda (MUTYH) biallelic germline mutasyonlarına bağlı gelişen otozomal resesif bir sendromdur. MAP fenotipi değişkendir, ancak tipik olarak 500'den az adenom ile bir polipoz fenotipi ile ortaya çıkar. Baz eksizyon onarımı sistemi, oksidatif DNA hasarından dolayı mutasyonları onarır ve APC geni bu hasarlara karşı özellikle hassastır. Temel eksizyon onarım sisteminin başarısızlığı, APC'de, özellikle G: C'den T: A'ya transversiyonda somatik mutasyonlara neden olarak polipozis fenotipine yol açabilir. MUTYH genlerindeki germline mutasyonlar, kalıtsal ailevi bir sendromun yokluğunda ortaya çıkan ailesel kolorektal kanserlerin önemli bir bölümünü oluşturabileceği bildirilmiştir.

2.2.1.3 Lynch Sendromu

Lynch sendromu ve kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser (HNPCC), tüm kolonik adenokarsinomların yaklaşık % 3'ünü oluşturan, FAP'dan daha yaygın olan otozomal dominant bir sendromdur. Aile öyküsünde kolorektal, endometrial ve diğer kanserler olanlarda Lynch sendromundan şüphelenilebilir. Lynch sendromu terimi, DNA uyuşmazlığı onarım genlerinden birinde, çoğunlukla hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya PMS2 olmak üzere genetik olarak bir hastalık tespit edilen aileler için yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel bir kural olarak Lynch sendromlu hastalar MMR geninin bir alelinde germline mutasyona sahiptir ve ikinci alel kolorektal kanserlerde somatik mutasyon, heterozigotluk kaybı veya promoter hipermetilasyon ile epigenetik susturma ile somatik olarak inaktive edilir. Sonuç olarak, Lynch sendromu KRK'inde bozulmuş DNA uyuşmazlığı onarımı vardır, hiper değiştirilebilirdir ve mikrosatelit kararsızdır.

Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal tümörler, sağ taraflı lezyonların baskınlığında ve erken başlangıç yaşına sahiptir. Bazı hastalarda 20'li yaşlarda tanı almasına rağmen ilk kanser tanısında ortalama yaş 48'dir. İlk lezyonların yaklaşık yüzde 70'i splenik fleksuraya yakın bir seviyede ortaya çıkar ve yaklaşık yüzde 10'unda eşzamanlı (eşzamanlı olarak iki veya daha fazla farklı tümör başlangıcı) veya metakronlu kanserler (anastomozdan bağımsız yeni tümörler en az altı ay sonra gelişir) olacaktır. Segmental rezeksiyonu olanlarda metakron KRK geliştirme oranı yüksektir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada 382 gen taşıyıcısında, 10 yılda yüzde 16, primer rezeksiyon sonrası 30 yılda yüzde 62'ye yükselen metakron KRK tespit edilmiştir (Parry 2011). Lynch sendromunda ekstra kolonik kanserler çok yaygındır, bazı ailelerde kadın mutasyon taşıyıcılarının % 60'ına kadar çıkabilen özellikle

de endometriyal karsinom görülür. Neoplazm oluşum riski yüksek olan diğer organlar over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, renal pelvis veya üreter, beyin ve muhtemelen göğüs ve prostattır. MLH1 veya MSH2 mutasyonları taşıyanlarda kolon ve endometriyal kanser için penetrasyon tahminleri sırasıyla >% 80 ve % 40 olarak düşünülmüştür.

2.2.1.4 Sporadik KRK'in veya adenomatöz poliplerin kişisel veya ailesel öyküsü

KRK öyküsü veya adenomatöz polipi olan hastalar kolon kanseri gelişim riski altındadır. Tek bir KRK rezeke edildiği hastaların yüzde 1,5 ila 3'ünde metastatik primer kanserler ameliyat sonrası ilk beş yılda gelişir.

Özgeçmişte büyük (> 1 cm) adenomatöz poliplerin ve villöz veya tubulovillöz poliplerin veya yüksek dereceli displazi olması KRK riskini artırır(Atkin 1992). Bu hastalarda risk yaklaşık 3.5 ila 6.5 arasında değişmektedir. Bir veya iki küçük (<1 cm) tübüler adenomu olan hastalarda, metakron KRK riski önemli ölçüde artmış gibi görünmemektedir(Atkin 1992).

Aile öyküsü, tanımlanmış bir genetik sendroma yatkınlığı olmadan bile önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarından birinde KRK olması genel popülasyondan iki kat daha fazla risk oluşturmaktadır(Tuohy 2014). Ailenin aynı tarafındaki birinci derece akrabalarından ikisinde kolon kanseri varsa veya kolon kanseri 50-60 yaşın altında teşhis edilirse risk daha da artar.

Adenomatöz kolon polipi olan bir aile üyesine sahip hastaların da adenomlar veya kanser için yüksek risk altında olabileceği düşünülmektedir(Tuohy 2014). Bazı ABD klavuzlarında, ailede 60 yaşın altında akrabalarında adenom öyküsü olan ya da yaşa bakılmaksızın iki birinci derece akrabasında adenom olan kişilerin erken taramasını önerilmektedir(Imperiale 2012). Diğer ülkelerdeki (Kanada ve Avustralya gibi) rehberlerde, çoklu polipozis sendromlarının haricinde adenomu olanların akrabaların taranması önerilmemektedir(Can 2001).

2.2.1.5 Enflamatuvar barsak hastalığı

2.2.1.5.1 Ülseratif kolit

Kronik ülseratif kolit ile kolonik neoplazi arasında bir ilişki vardır; hastalığın süresi, tutulum genişliği ve aktivitesi bu ilişkide önemlidir. Pankolit, genel popülasyonda beklenen insidansa kıyasla riskte 5-15 kat artış oluştururken, kolonun sol tarafıyla sınırlı olan hastalık

yaklaşık üç kat göreceli bir risk ile ilişkilidir. Buna karşılık, risk tek başına proktit veya proktosigmoidit ile anlamlı olarak artmış gibi gözükmemektedir(Ekbom 1990). İnflamatuvar kolit için yapılan bazı tedavilerin KRK riskini azaltabileceğine ve sınırlı hastalığın kronik aktif hastalığa göre daha az risk taşıdığına dair kanıtlar bulunmaktadır(Rutter 2010).

Ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri insidansı, hastalığın süresi 10 ila 20 yıl arasında olanlarda %0,5, daha sonra yılda yüzde 1'dir. Çoğu rapor, ülseratif kolitin ve primer sklerozan kolanjitin birlikte görülmesinin, daha büyük bir risk taşıyan bir hasta alt grubunu tanımladığını ileri sürmektedir. Diğerleri, özellikle büyük ve kompleks ise, psödopoliplerin varlığını bağımsız bir risk faktörü olarak tespit etmiştir. Kolon kanseri riskinde artış, pankolitin ilk teşhisinden yaklaşık 8-10 yıl, sol kolon ile sınırlı kolit için 15-20 yıl sonra başlar. Kanser gelişme ihtimali, hastalık süresi ve aktif enflamasyonlu hastalarda artar. Dördüncü on yıldaki hastalıkla pankolitli hastalarda yüzde 30'a ulaşıyor.

2.2.1.5.2 Crohn hastalığı

Çok daha az veri olmasına rağmen, Crohn hastalığına bağlı pankolit ile geniş ülseratif kolitin kolonik malignite riski benzer görünmektedir, ancak veriler daha az tutarlıdır. Kolonik tutulum az olan Crohn hastalığı için uzman gruplardan tavsiyeler farklı olmakla birlikte, çoğu kılavuz kolon mukozasının üçte biri veya daha fazlası tutulumu olduğu zaman gözlem yapılmasını önerir.

2.2.1.6 Abdominal radyasyon

Çocukluk çağı maligniteleri nedeniyle abdominal radyasyona maruz kalmış yetişkinler, çoğunlukla KRK olmak üzere gastrointestinal neoplaziler açısından risk altındadırlar(Henderson 2012). Çocuk Onkolojisi Grubu, 30 Gy veya daha fazla abdominal radyasyona maruz kalan çocukluk kanseri yaşamış bireylerde radyoionizasyondan 10 yıl sonra veya 35 yaş sonrası (hangisi daha sonra ise) her 5 yılda bir kolonoskopi ile tarama önermektedir.

Prostat kanseri için radyoterapi öyküsü, rektal kanser riski artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(Desautels 2016). Risk büyüklüğü, ailede kolonik adenom öyküsü bulunan hastalarda gözlemlenenlere yaklaşık olarak benzerdir.

2.2.1.7 Irk ve Cinsiyet

Afroamerikalılar, ABD'deki tüm etnik gruplar içinde en yüksek kolorektal kanser oranlarına sahiptir. KRK ölüm oranı, afroamerikalılarda beyazlardan yaklaşık yüzde 20 daha yüksektir(Jemal 2010). Buna ek olarak, KRK daha genç yaşta ortaya çıkar. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılar'da kolorektal kanserlerin ve adenomların daha proksimal bir dağılımı vardır.

KRK mortalitesi erkeklerde kadınlardan % 25 daha yüksektir ve hem kolonik adenomlar hem de KRK kadınlarda, özellikle postmenopozal kadınlarda daha proksimal bir dağılıma sahip gibi görünmektedir(Schoenfeld 2005)

2.2.1.8 Akromegali

Özellikle kontrolsüz hastalığı olan akromegali hastalarında kolonik adenom ve kolorektal kanser sıklığında artış olduğu belirtilmiştir(Fukuda 2001). Tanı sırasında premalign kolonik poliplerin erken tespiti ve tedavisi için kolonoskopi önerilmektedir.

2.2.1.9 Böbrek transplantasyonu

Böbrek transplantasyonu, uzun süreli immünsüpresyon ile birlikte, artmış KRK riski ile bağlantılıdır (Park 2010). Genel olarak, böbrek nakli alan hastalardaki kanser oranları, 20-30 yaş daha yaşlı transplant olmayan bireylerin kanser oranlarına benzerdir (Webster 2007). Bazı kurumlarda böbrek nakli yapılan alıcılar, nakilden 5 yıl sonra ya da 40 yaşında (hangisi önceyse) KRK açısından taranır.

2.2.1.10 Obezite

Obezite, KRK için bir risk faktörüdür. 13 çalışmadan elde edilen verilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizi, erken yetişkinlik dönemi ile orta yaş arasındaki kilo artışının KRK riskinde ılımlı fakat belirgin bir artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir(Lauby-Secretan 2016).

2.2.1.11 Diabetes mellitus ve insülin direnci

Diyabetin KRK riskini artırdığına dair kanıtlar çoğalmaktadır (De Bruijn 2013). 14 çalışmanın (6 vaka kontrol ve 8 kohort) meta-analizi, diyabet hastalarında kolon kanseri riskinin, diyabetik olmayanlardan yaklaşık % 38 daha yüksek olduğunu ve rektal kanser için riskin % 20 daha yüksek olduğunu tahmin etmektedir (Yuhara 2011).

Diyabette KRK risk artışına olası bir açıklama hiperinsülinemidir, çünkü insülin kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini uyarır(Giovannucci 1995). Prospektif olarak 14.916 erkeğin izlendiği bir kohortta, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve IGF bağlayıcı protein-3'ün plazma konsantrasyonlarının KRK riskini etkilediği rapor edilmiştir, en yüksek beşte birlik grupta IGF-I değerleri olan deneklerin, en düşük beşte birlik gruptaki değerlere sahip olanlar ile karşılaştırıldığında KRK gelişme olasılığı daha yüksekti (Ma 1999).

Diyabet, hastalığın riskini arttırmanın yanı sıra, KRK prognozunu da etkileyebilir(Bella 2013). Bir örnek olarak, Kanser Önleme Çalışması-II Beslenme Kohortuna kayıtlı metastatik olmayan KRK hastaların bir kohort çalışmasında tip 2 diabetes mellituslu bireylerin diyabetli olmayanlara kıyasla kansere özgü mortalite riski önemli derecede yüksekti(Dehal 2012).

2.2.1.12 Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi

Veriler tamamen tutarlı olmasa da, kırmızı et veya işlenmiş etlerin uzun süreli tüketilmesi, özellikle sol taraflı KRK riskinde artış ile ilişkili görünmektedir(Chan 2011). Yüksek ısıda pişirmenin (örneğin, mangalda kızartma, tavada kızartma), pişirme sırasında poliaromatik hidrokarbonların ve proteinlerden ortaya çıkan diğer kanserojenlerin üretilmesiyle, riskin oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yağsız kırmızı et, daha az riskle ilişkilendirilebilir(MacLennan 1995).

2.2.1.13 Tütün

Sigara KRK'de insidans ve mortalitenin artması ile ilişkilendirilmiştir. 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla sigara içenlerde KRK gelişme riskinin arttığını göstermiştir (Botteri 2008). Hem insidans hem de mortalite açısından, ilişki rektum kanseri için kolondan daha güçlüdür. Sigara her çeşit kolonik polip için bir risk faktörüdür. Bütün bu nedenlerden ötürü, KRK'li hastalar sigarayı bırakmaları için şiddetle teşvik edilmelidir.

2.2.1.14 Alkol

Alkol tüketimi ile artmış KRK riski arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. 27 kohort ve 34 vaka kontrol çalışmasının bir meta-analizi, içki içmeyenlere kıyasla ılımlı ve ağır içenler için KRK riskinde belirgin bir artış olduğunu ancak hafif içicilerde

görülmediğini ortaya koymuştur(Fedirko 2011). Bununla birlikte, önceki çalışmaların aksine, bir doz yanıt analizi, hafif içicilerde bile KRK riskinde % 7'lik bir artış olduğunu tespit etmiştir(Harnack 2002).

2.2.1.15 Androjen yoksunluğu tedavisi

Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç Sonrası Raporlama (SEER) / Medicare veri tabanında yer alan prostat kanserli 67 ve daha ileri yaştaki 107.859 erkek üzerinde yapılan bir gözden geçirme, uzun süreli androjen yoksunluğu tedavisinin KRK riskini artırabileceğini ileri sürdü(Gillessen 2010). Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti kullanan veya orşiektomi ile tedavi olan erkeklerde KRK gelişme riski daha yüksektir ve risk androjen yoksunluğu tedavisinin süresi uzadıkça artar. Bu varsayılan ilişkinin altında yatan mekanizma belirsizdir ancak androjen yoksunluğu tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkan insülin direnci muhtemelen rol oynamaktadır(Lin 2010).

2.2.1.16 Kolesistektomi

Kolesistektomi ve sağ kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı raporlarda tanımlanmıştır. Cerrahiden sonra 33 yıla kadar takip edilen 278.460 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kolesistektomi uygulanan hastalarda sağ taraflı kolon kanseri riski hafifçe artmıştı ancak daha distal kolon kanserlerinde artış yoktu(Lagergren 2001). Mekanizmanın kolesistektomi sonrası kolondaki safra asidi kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir(Tocchi 1996).

2.2.1.17 Diğer risk faktörleri

Koroner arter hastalığı varlığı KRK ve adenom riski ile ilişkilendirilmiştir(Chan 2007). Birlikteliğin altında yatan mekanizmalar belirsizdir ancak ortak risk faktörleri ile ilişkili olabilir.

Mesane ameliyatlarından sonra oluşturulan üreterokolik anastomozlar üreterik stoma yakınında neoplazi riski ile ilişkilidir(Stewart 1982).

Bir kanser risk kliniğinden ve Meme Kanseri Bağlantısı Konsorsiyumundan elde edilen bazı çalışmalar, BRCA1 mutasyon taşıyıcıları arasında yaklaşık iki kat artan kolon kanseri riski bildirmiştir(Phelan 2014).

Manitoba Kanser Kayıt Defteri'nden yapılan bir kohort araştırması, endometriyal kanserli genç kadınlarda (50 yaş ve altı) KRK (özellikle sağ taraflı tümör) gelişme ihtimalini genel popülasyondan dört ila beş kat daha yüksek olduğunu göstermektedir(Singh 2013).

Birçok bakteriyel ve viral ajan (örn; Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, JC virüsü, human papilloma virüs, Fusobacterium, E. coli'nin patojenik suşları tarafından barsağın kolonizasyonu ve bağırsak bakteri flora çeşitliliği azalması) KRK için risk faktörleri olarak ileri sürülmektedir(Burnett-Hartman 2008).

2.3 Koruyucu Faktörler Bazı çalışmalarda KRK riskinde azalma ile ilişkili olduğu düşünülen çok sayıda faktör bildirilmiştir(Jänne 2000).

2.3.1 Fiziksel aktivite

Önemli gözlem verileri, mesleki ya da boş zamanlarda düzenli fiziksel aktivitelerinin KRK'den korunma ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir(Boyle 2012). 21 çalışmanın bir meta-analizinde, en az aktif kişilerle karşılaştırıldığında en çok aktiflerde % 27 oranında proksimal kolon kanseri riski ve % 26 oranında distal kolon kanseri için bir azalma vardı(Boyle 2012).

2.3.2 Diyet

Birçok epidemiyolojik çalışma, diyetle meyve ve sebze alımı ile KRK'den korunma sağlanabileceğini göstermiştir(Kim 1996). On dört kohort çalışmanın bir araya toplanmış analizi, günde 800 gr'dan fazla meyve ve sebze yemenin, 200 gr'dan az olana kıyasla, proksimal kolon kanseri için değil, distal için riski azalttığı sonucuna varmıştır(Koushik 2007). Öte yandan, 19 kohort çalışmanın bir meta-analizi, meyve ve sebze alımının zayıf bir koruyucu etkisi olduğu ve ters ilişkinin distal kolon kanserleriyle sınırlı görüldüğü sonucuna vardı(Lee 2011). Risk azaltımının büyük kısmı, 100 gr / gün'lük eşik değerinin üstünde bir miktarda alım artışı ile ilişkilidir ve daha yüksek alım seviyeleri ile nispeten daha az fayda elde edilir. Bu veriler, meyve ve sebze tüketiminin makul dengeli bir diyetle ilişkilendirilen düzeylerin ötesinde arttırılmasının pek fazla yararı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Vejetaryen olmayan beslenme şekilleri, vejetaryenlerle karşılaştırıldığında, KRK riskinde önemli azalma görülmüştür(Orlich 2015).

Bir dizi laboratuvar, beslenme ve epidemiyolojik çalışma, KRK patogenezinde diyet lifi için bir rol tespit etmiştir(Negri 1998). Bununla birlikte, diyet lifinin adenomların veya KRK

gelişimine karşı koruma derecesi, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ve en az iki randomize çalışmanın uyuşmaması nedeniyle belirsizdir:

Beş büyük epidemiyolojik çalışmada, lif alımının yüksek olmasının kolonik adenom ve KRK riskini azalttığı rapor edilmiştir(Peters 2003, Bingham 2003, Larsson 2005, Dahm 2010, Kunzmann 2015)

Öte yandan, hemşire sağlığı çalışmasında lif alımıyla KRK veya adenom riski arasında herhangi bir ilişki saptanmadı(Fuchs 1999).

Dirençli nişasta, ince bağırsakta sindirimden kaçıp kısa-zincirli yağ asitlerinin üretimi ile fermente edildiği kolonun içine geçen nişasta biçimlerini ifade eder. Bu yağ asitlerinin bir tanesi olan butirat kolonda antineoplastik özelliklere sahiptir(Williams 2003). Kimyasal önleyici bir ajan olarak dirençli nişastanın potansiyeli ile ilgili heves oluşturmaya rağmen, dirençli nişastanın randomize bir çalışması, kalıtsal nonpoliosis kolorektal kanseri olan bireylerde adenom veya kanser gelişiminde yararlı bir etki göstermedi(Mathers 2012).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, folatın kolon da dahil olmak üzere birçok dokuda kanser patogenezini inhibe ettiğini göstermiştir(Choi 2000). Bununla birlikte, folatın ve folik asidin KRK'in önlenmesinde rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. Aksine, folik asit takviyesinin kolon kanseri riskini artırma ihtimali de artmıştır. Hemşire Sağlık Çalışması ve Sağlık Uzmanları İzleme Çalışması'ndan iki büyük kohorttan elde edilen verilerin birleştirilmiş analizinde, folik asit desteğinin koruyucu etkisini destekleyen gözlemsel kanıtlar sağlandı(Lee 2011). Tanıdan önce 12-16 yıl arasında toplam folik asit alımı ile KRK riski daha düşük olmakla birlikte daha yakın geçmişte alımı ile ilişki bulunamadı. Bu gözlemsel veriler, folik asit takviyesinin pre-adenom evresinde yararlı olabileceğini, ancak ötesinde olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu verilerin aksine, kolon adenomlu hastaları içeren bir kontrollü çalışma, folik asit desteğinin tekrarlayan adenom riskini azaltmadığını bulmuştur(Logan 2008).

Mevcut veriler, yüksek B6 vitamini alımıyla KRK riskinin azalması arasında ılımlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Bir diğer muhtemel koruyucu faktör diyetle veya ek kalsiyum alımının artmasıdır(Weingarten 2004). Bir meta-analiz kalsiyuma randomize edilen hastalarda rekürrens riskinin anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur(Shaukat 2005). Adenom önleme çalışmalarında bu yararlılara rağmen, kalsiyum desteğinin KRK riskini azaltıp

azaltmadığı kanıtlanmamıştır. Randomize olarak kalsiyum ve D vitamini veya plasebo kombinasyonuna alınan 36,282 postmenopozal kadının tek kontrollü büyük çaplı çalışması, ortalama yedi yıllık takip boyunca invaziv KRK oranında anlamlı bir farklılık göstermedi(Wactawski-Wende 2006). 19 kohort çalışmanın bir meta-analizi, yüksek süt ve süt ürününe sahip diyetlerin, KRK riskinde anlamlı, ancak mütevazı bir azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır(Aune 2012). Koruyucu etki kolonla sınırlıdır rektum kanserini kapsamaz.

D vitamini ve metabolitleri, model sistemlerinde hem başlangıç hem de progresyonu etkileyen etkilerle KRK progresyonunun önleyicileri olarak etkindir(Byers 2012). Bazı gözlemsel çalışmalar (kesitsel çalışmalar ve özellikle uzun süreli prospektif çalışmalar), düşük D vitamini seviyesi ile birçok kanser riski arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan bir analizde, kolon kanseri, düşük D vitamini seviyesi ile ilişkili en büyük risk olan kanser türü olarak tanımlandı. Bu bulgu, teşhis öncesi serum 25-hidroksivitamin D (25-OHD) konsantrasyonundaki her 4 ng / mL'lik (10 nmol / L) artışın KRK prevelansında yüzde 6 azalma olduğunu gösteren dokuz vaka kontrollü çalışmanın bir meta-analizi ile desteklendi(Chung 2011). Gözlemsel bir çalışma, ameliyat sonrası düşük plazma 25-OHD düzeylerinin, özellikle rezeke edilen evre II hastalığı olan hastalarda anlamlı olarak daha kötü sağkalım ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(Zgaga 2014). Bununla birlikte, bu ilişkinin nedensel olduğu kesin değildir ve düşük 25-OHD düzeyleri olan hastalarda KRK sonuçlarına D vitamini takviyesinin etkisi incelenmemiştir.

Hayvan çalışmaları diyetdeki magnezyumun KRK gelişimini etkileyebileceğini ileri sürdü. İsveçte yapılan toplum temelli bir araştırmada, kadınlarda magnezyum alımı ve KRK riski arasında ters bir ilişki bulundu(Larsson 2005). En düşük beşte bir magnezyum alımı olan kadınlarla karşılaştırıldığında, risk en yüksek beşte birde olan kadınlarda yaklaşık yüzde 40 oranında azalmıştır.

Sarımsak tüketimi, KRK hastaların bazı gözlemsel çalışmalarında ve laboratuvar çalışmalarında kolonik adenom riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(Ngo 2007).

Omega 3 yağ asitlerinin (esas olarak balık yağı olarak) tüketilmesi, gözlemsel çalışmalarda kolorektal neoplazi insidansının azalması ile ilişkilendirilmiştir. 22 prospektif kohortun ve 19 vaka kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, en düşük olan balık tüketimine

kıyasla en yüksek bireylerde KRK insidansının genel olarak daha düşük olduğunu tespit etmiştir(Wu 2012).

2.3.3 İlaçlar

Şu anda kolorektal kanser riski taşıyan hastalar için genel kabul görmüş bir kimyasal önlem önerisi bulunmamakla birlikte, birkaç ajan (en önemlisi nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar), ortalama ve yüksek riskli popülasyonlarda kimyasal önleyici etkilere sahip oldukları gösterilmiştir.

Gözlemsel çalışmaların önemli kanıtlarından biri, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kolonik adenom ve kanser gelişimine karşı koruma sağladığını göstermektedir. Aspirin ve diğer NSAID'lerin düzenli kullanımı, ortalama risk altındaki bireylerde kolonik adenom ve KRK riskinde yüzde 20 ila 40 azalma ile ilişkilidir. Aspirinin öncelikle kardiyovasküler sonlanım noktalarına değinen İngiliz randomize kontrollü çalışmalarının geç takip raporlarında, kolorektal ve diğer kanser vakalarında ve ölümlerde, en az beş yıl gecikmeli bir süre sonra benzer oranlarda yüzde 50'lik bir düşüş bildirilmektedir(Rothwell 2011). Düşük ve yüksek dozda aspirin uzun süreli kullanımda koruyucudur ve etki, proksimal kolondaki adenokarsinomalar için daha belirgindir. Sülindak ve selekoksibin ailesel adenomatöz polipozis adenomlarının gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir ve selekoksib bu durumun tedavisinde cerrahinin bir parçası olarak bir süre onaylanmıştır.

Hem kombine östrojen artı progestin hem de sadece östrojen, KRK riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kombine kullanımda veriler sadece östrojen kullanımına göre daha tutarlıdır.(Lin 2012). Kombine östrojen ve progestin alan kadınların kontrol grubuna göre KRK daha düşük tanı oranına sahip olmalarına rağmen, bu grupta ortaya çıkan tümörler kontrol grubunda bulunanlardan daha ileri bir evrede bulunmuştur. Bu veriler hormon replasman tedavisinin KRK insidansını azaltabileceği, ancak mortaliteyi azaltmayacağı şaşırtıcı ihtimali göstermektedir. Böyle bir paradoks, kombine östrojen ve progestin postmenopozal hormon tedavisi alan kadınlarda sistematik bir tanı gecikmesi ile açıklanabilir veya hormon tedavisinin KRK biyolojisini gerçekten etkilediğini önerebilir. Yukarıda belirtilen en yeni verilerden bile önce, postmenopozal hormon tedavisi, kadınlarda kolon kanserinin önlenmesi için uzun vadeli risk faktörleri nedeniyle önerilmez.

Bazı gözlemsel veriler, statinlerin kolon kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere karşı koruyucu etkili olduğunu ileri sürmektedir, ancak veriler genel olarak çelişkilidir. Koroner arter hastalığı için pravastatin ve simvastatin'in yararını değerlendiren iki büyük klinik çalışmada sekonder sonlanım noktası olarak kolon kanseri insidansında ılımlı bir azalma gözlemlendi(Sacks 1996, Pedersen 1996).

Sekiz kontrollü araştırmanın bir meta-analizinde, antioksidan takviyelerinin kolorektal adenomların birincil veya ikincil korunmasında önemli bir yararlı etkisinin olduğuna dair ikna edici bir kanıt bulunamamıştır(Bjelakovic 2006).

Bisfosfonat kullanımının KRK'den korunmada etkili olduğuna dair veriler çelişkilidir. Uzun dönem bisfosfonat kullanımının, KRK riski azalması ile ilişkili olma ihtimali başlangıçta iki vaka kontrol çalışması ve bir kohort çalışması (Rennert 2011,Singh 2012, Vestergaard 2011) ile öne sürülmüştür ancak üçüncü bir vaka kontrol çalışmasında doğrulanmamıştır(Green 2010).

İn vitro ve in vivo veriler, anjiyotensin II'nin kanser gelişimini desteklediğine ve anjiyotensin II inhibisyonu ile kolon kanseri hücre büyümesinde azalma olduğuna işaret etmektedir.

Bir çalışmada, uzun süreli lisinopril kullanımının, kolorektal adenom riskinde % 41'lik bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(Kedika 2011).

Randomize çalışmalardan elde edilen verilerin ikincil analizi de dahil edilen çalışmalarda takip süreleri nispeten kısa olmakla birlikte anjiyotensin konverting enzim veya anjiyotensin reseptör bloker ve KRK riski arasında bir ilişki bulunamamıştır(Bangalore 2011).

Birlikte ele alındığında, bu gözlemsel veriler anjiyotensin II inhibisyonunun KRK riski üzerinde potansiyel koruyucu bir etkiyi önerir; bu, uzun süreli ve yüksek günlük doz terapileri alanlarda daha belirgindir, ancak klinik çalışmalarda şimdiye kadar böyle bir etki gösterilememiştir.

2.4 Klinik

KRK şüpheli klinik bulgular, rutin görüntülemeler esnasında, obstrüksiyon, peritonit veya nadiren acil gastrointestinal kanama ile kendini gösterebilir.

Erken evre kolon kanseri olan hastaların çoğunluğunda semptom yoktur ve bu hastalara tarama sayesinde teşhis konur. KRK taramasının artması ile asemptomatik evrede daha fazla vakanın teşhis edilmesine yol açmasına rağmen, çoğu KRK'e semptomların başlangıcından sonra teşhis konulmaktadır. KRK belirtileri tipik olarak tümörün lümen ya da bitişik yapılar içine büyümesi ile oluştuğundan semptomatik olması genellikle nispeten ilerlemiş evreyi yansıtır.

2.4.1 Lokal tümörden kaynaklanan semptomlar

KRK ile ilişkili tipik semptomlar hematokezya, melena, karın ağrısı, başka bir sebeple açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve barsak alışkanlıklarında değişikliktir. Az görülen semptomlar, abdominal distansiyon ve / veya bulantı ve kusma olup obstrüksiyon göstergeleri olabilir. 2011-2014 yılları arasında KRK tanısı alan ardışık 388 hasta serisinde tanısal kolonoskopiye tetikleyen en sık semptom ve bulgular; rektal kanama (% 37), karın ağrısı (% 34), anemi (% 23), başka bir nedenle pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi görüntüsünde tespit edilen rastlantısal kolonik hipermetabolik aktivite tespit edilmesi(%1,9), barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler (% 1.3) olarak tespit edilmiştir(Moreno 2016)

Semptomatik hastalar arasında klinik bulgular da tümörün konumuna göre değişir. Barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler sağ taraflı tümörlere göre sol taraflılar için daha sık görülen bir semptomdur çünkü fekal içerik proksimal kolonda sıvıdır ve lümen çapı daha büyüktür bu nedenle obstrüktif semptomlarla ilişkili olma olasılığı daha düşüktür. Hematokezya, sağ kolon kanserinden ziyade sıklıkla rektosigmoidden kaynaklanır. Tespit edilemeyen kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağa taraflı tümörlerde daha sıktır. Çekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolonik bölgelerdeki tümörlerden dört kat daha fazla ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL / gün) sahiptir(Macrae 1982). Karın ağrısı, tüm bölgelerde ortaya çıkan tümörlerde görülebilir ve genellikle parsiyel tıkanıklık, peritoneal yayılım veya perforasyon sonrası peritonit nedeniyle oluşur. Rektal kanser, tenezmus, rektal ağrı ve dışkı kalibresinin azalmasına neden olabilir.

2.4.2 Metastatik hastalık

Hastalar ayrıca metastatik hastalığın belirtileri ile başvurabilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların yaklaşık % 20'si başvuru anında uzak metastatik hastalığa sahiptir(Siegel 2016). Kolorektal kanser, komşuluk ve transperitoneal yolların yanı sıra lenfatik ve hematojen yollarla yayılabilir. En yaygın metastatik alanlar bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar, bu alanlardan herhangi birinden kaynaklanabilecek semptomlar gösterebilir. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyma, supraklaviküler adenopati veya periumbilikal nodüller varlığının ilerlemiş, genellikle metastatik hastalığı işaret eder.

İntestinal traktın venöz drenajı portal sistem aracılığıyla olduğu için, hematojen yayılımın ilk alanı genellikle karaciğerdir ve ardından akciğerler, kemik ve beynin de bulunduğu diğer birçok bölge izler. Bununla birlikte, distal rektumda ortaya çıkan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir, çünkü inferior rektal ven portal venöz sisteme değil de inferior vena kavaya drene olur.

2.4.3 Atipik Durumlar

Lokal invazyon veya perforasyon sonrası mesane veya ince barsağa fistül oluşabilir. Lokalize olmuş perforasyona bağlı intra abdominal abseler nedeniyle sebebi bilinmeyen ateşle başvurabilirler. Streptococcus bovis bakteriyemisi ve clostridium septicum sepsisi olan hastaların yaklaşık yüzde 10-25'inde altta yatan kolon maliniteleri ile ilişkilidir(Panwalker 1988)

2.5 Semptomların prognoz üzerindeki etkisi

Tanıda semptomatik hastaların tipik olarak daha ileri hastalığı ve daha kötü prognozu vardır. Yeni tanı konmuş kolon kanserli 1071 hastanın incelenmesinde, 217'si tarama testi sonucunda tanı almıştır. Semptomatik başlangıcı olan hastalar daha invaziv tümör riski ($\geq T3$: rölatif risk(RR) 1.96), nodal tutulum (RR 1.92) ve tanı anında metastatik hastalık (RR 3,7) tespit edilmiştir. Buna ek olarak, tarama testi ile teşhis konulmayan hastalarda ölüm oranları (RR 3.02) ve rekürrens oranları (RR 2.19) anlamlı olarak daha yüksekti ve aynı zamanda daha kısa sağkalım mevcuttu. (Moreno 2016).

Semptomların toplam sayısı, kolonda hayatta kalma ile ters orantılı olabilir, ancak rektal kanser için geçerli değildir(Polissar 1981).

Obstrüksiyon ve / veya perforasyon nadiren olsalar da evreden bağımsız olarak kötü prognoz riski taşır(Carraro 2001). Nod-negatif kolon kanseri olan hastalarda obstrüksiyon veya perforasyon, adjuvan kemoterapi kararını etkileyebilecek kötü prognostik faktörlerdir.

Rektal kanama ile ortaya çıkan tümörlerin (tipik olarak distal kolon ve rektum ile ilgili olanlar) daha erken bir aşamada teşhis edilme eğiliminden dolayı daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir(Caldarella 2013).

2.6 TANI

KRK, semptom ve bulgulardan şüphelenerek veya rutin tarama ile tespit edilebilir. KRK'den şüphelenildiğinde bir sonraki test kolonoskopi, baryumlu grafi veya bilgisayarlı tomografik kolonografi olabilir. Bununla birlikte, teşhisi sağlamak için dokunun incelenmesi gereklidir, bu genellikle kolonoskopi ile başılır.

Histopatolojik olarak, kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin çoğunluğu adenokarsinomlardır.

Kolonoskopi, KRK için en doğru ve çok yönlü tanı testidir çünkü geniş barsak alanında lezyonları lokalize edebilir ve biyopsi olanağı vardır, eşzamanlı neoplazmaları saptayabilir ve polipler çıkartılabilir. Metastaz veya lokal yayılım yoluyla olmayan iki farklı primer tümör olarak tanımlanan senkron hastalık hastaların %3-5' inde görülür(Mulder 2011). Lynch sendromlu hastalar hariç tutulduğunda insidans biraz daha düşüktür (yaklaşık yüzde 2,5); Senkron kanserler varlığı, Lynch Sendromu veya MUTYH ile ilişkili polipozis için klinik şüpheyi artırmalıdır(Morak 2010).

Endoskop ile görüntülendiğinde, kolon ve rektum kanserlerinin büyük çoğunluğu mukozadan çıkan ve lümeneye çıkıntı yapan endoluminal kitlelerdir. Kitleler ekzofitik veya polipoid olabilir. Nekrotik veya ülserli lezyonlarda kanama (sızıntı veya direk kanama) görülebilir.

Gastrointestinal sistemdeki neoplastik lezyonların az bir kısmı (hem asemptomatik hem de semptomatik kişilerde) nonpolipoiddir ve nispeten düz veya depresedir. Bir çalışmada, nonpolipoid kolorektal neoplazmların karsinom ile polipoid neoplazilerden daha fazla ilişkili olduğu görüldü(Soetikno 2008). Nonpolipoid adenomlardan kaynaklanan kanserlerin polipoid lezyonlara göre kolonoskopik olarak görüntülenmesi daha zor olabilir,

ancak kolonoskopi bu durumda baryumlu grafi veya bilgisayarlı tomografi kolonografiden daha yüksek duyarlılığa sahiptir.

Endoskopik olarak görülebilen lezyonlarda doku örneklemesi için biyopsi, fırçalama ve polipektomi yöntemleri vardır. Endoskopik olarak tamamen çıkarılmış lezyonlar (polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile) için işaretleme, invaziv neoplazm bulunursa sonraki lokalizasyon için önemlidir.

Asemptomatik hastalar arasında, deneyimli operatörlerin elinde KRK için kolonoskopik kaçırma oranları % 2 ila 6 arasında değişmekte ve kaçırılan kanserler çoğunlukla kolonun sağ tarafındadır.

Son 50 yılda hem sağ hem de proksimal kolon kanserlerine doğru kademeli bir kayma gözlemlenmiştir; bu olayda insidansın en fazla artması çekal tümörler nedeniyledir. Bu nedenle ve senkron kolorektal kanserlerin yüksek frekansı nedeniyle, fleksible sigmoidoskopi, kolorektal kanser şüphesi olan bir hasta için genellikle yeterli bir tanı çalışması olarak düşünülmemektedir. Senkron polipler ve kanserler için kolonun geri kalan kısmını değerlendirmek için tam bir kolonoskopi yapılması gereklidir. Bununla birlikte, fleksible sigmoidoskop kullanarak tarama, kolorektal kanser mortalite ve insidansını azaltmak için randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış birkaç yöntemden biridir (Atkin 2013).

Baryumlu grafi KRK düşündürülen semptomları olan hastaları araştırmak için kullanılabilir. Bununla birlikte, hem çift kontrastlı baryumlu grafi tek başına hem de fleksible sigmoidoskopi kombinasyonunun tanısal verimi, semptomlarının değerlendirilmesi için kolonoskopi veya BT kolonografinin tanısal veriminden daha düşüktür.

Baryumlu grafide bir polip veya kitle tespit edilirse, histolojiyi araştırmak, polipi çıkarmak ve senkron lezyonlar bulmak için kolonoskopi önerilir.

BT kolonografi (sanal kolonoskopi olarak da adlandırılır) hava ile doldurulmuş kolonun endoluminal bir perspektifini sağlar. Teknik, kesintisiz bir veri hacmi olarak edinilen konvansiyonel spiral veya helezonik BT taraması veya manyetik rezonans görüntüleri kullanır ve operatörün seçilen herhangi bir yönde temizlenmiş bir kolonda gezinmesine izin veren görüntüler üretmek için sofistike bir işlem sonrası yazılımı kullanır. BT kolonografi, baryumlu grafi için gerekli olana benzer bir mekanik bağırsak hazırlığı gerektirir, çünkü dışkı polipe benzetilebilir.

BT kolonografi, eksik kolonoskopi uygulanan hastalarda ve KRK düşündürülen semptomları olan hastalarda başlangıç tanısal test olarak değerlendirilir.

Tamamlanamama oranları semptomatik hastalarda tanısal kolonoskopi için yaklaşık yüzde 11-12'dir (Atkin 2013). Eksiklik sebepleri arasında, teknik sebeplerden ötürü (örn. kısmen veya tamamen obstrükte eden kanser, dolambaçlı kolon, zayıf hazırlık) kolonoskopun tümöre ulaşamaması ve hastanın tahammül edememesi sayılabilir.

KRK ile özellikle de karsinoembriyonik antijen (CEA) olmak üzere çeşitli serum belirteçleri ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, CEA da dahil olmak üzere tüm bu belirteçlerin, erken evre hastalık için duyarlılığı düşüktür. Bir meta-analizde, CEA'nın KRK tanısı için duyarlılığının yalnızca yüzde 46, özgüllüğü % 89 olduğunu saptandı (Liu 2014). CEA'nın yükselmesinin kansere bağlı olmayan nedenleri arasında gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar durum bulunur. Ek olarak CEA düzeyleri, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir (Sajid 2007). Hiçbir konvansiyonel tümör markırı, 19-9 karbonhidrat antijenini de dahil daha yüksek bir tanısal duyarlığa sahip değildir.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından toplanan göğüs ve kolorektal kanserdeki tümör belirteçleri üzerine uzman bir panel, serum CEA'nın ya da CA 19-9 da dahil olmak üzere başka herhangi bir belirtecin KRK için tarama ya da tanı testi olarak kullanılmaması gerektiğini önerdi (Locker 2006).

Bununla birlikte, CEA düzeyleri, tanı konmuş KRK hastalarının takibinde değerlidir. ASCO kılavuzları cerrahi tedavi planlamasına, tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesine yardımcı olmak için KRK'li çoğu hastada preoperatif olarak serum CEA düzeylerinin belirlenmesini önermektedir.

Ameliyat öncesi serum CEA > 5 ng / mL olan hastalar daha kötü prognoza sahiptirler. Cerrahi rezeksiyonu takiben normale dönmeyen ameliyat öncesi yüksek CEA seviyeleri, kalıcı hastalığın varlığını ve daha ileri değerlendirme ihtiyacını gerektirir.

Ayrıca metastatik hastalık tespit edildiğinde ameliyat veya kemoterapi için potansiyel bir aday olabilirlerse evre II ve III hastalığı olan hastalar için postoperatif CEA düzeylerinin seri analizi beş yıl süreyle yapılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası yükselen CEA düzeyi tekrarlayan hastalığı düşündürür ve radyolojik görüntüleme gerektirir.

KRK erken tespiti için veya postoperatif nüksü izlemek için kan temelli testler halen aktif gelişme halindedir. Gemini test, sept9 ve mikro RNA üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

2.7 Ayırıcı tanı

KRK ile ilgili semptom ve bulgular nonspesifiktir ve özellikle de karın ağrısı ve rektal kanama ile başvuran hastalar arasında ayırıcı tanı geniştir.

Hemoroid, divertikülit, enfeksiyon veya enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi benign lezyonların yanı sıra diğer maligniteler de dahil olmak üzere pek çok durum kolorektal adenokarsinomlara benzer semptomlara neden olur.

15 çalışmanın bir meta-analizi, KRK tanısı için semptomların (bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklikler, anemi, kilo kaybı, diyare) duyarlılığının zayıf olduğunu (% 5 ila 64 arasında değişir) ve özgüllüğün sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, rektal kanama için ve incelemede palpabl bir karın kitlesi varlığında özgüllük >% 95 idi; KRK olmayan hastalarda bu bulguların nadiren görüldüğü ve ikisinin varlığının KRK tanısını muhtemel hale getirdiğini belirtti. (Ford 2008).

Kabızlık ve KRK arasındaki ilişki, kolonoskopi için birincil endikasyon olarak konstipasyonu olan bireylerde KRK prevalansında bir artış olmadığını gösteren 28 kesitsel araştırmanın ve kohort araştırmalarının bir meta-analizinde ele alınmıştır(Power 2013).

KRK tanısı konmadan önce klinik özelliklerin incelendiği popülasyon bazlı vaka kontrollü bir çalışmada tanı öncesi on özellik KRK ile ilişkilendirildi; Tek değişkenli analizde, semptomlara göre KRK olasılığı oranları: rektal kanama 10, kilo kaybı 5.1, karın ağrısı 4.5, diyare 3.9, kabızlık 1.8, anormal rektal muayene 18, abdominal hassasiyet 4.6, hemoglobin <10 g / dL 9.5 ve pozitif gaita gizli kan 31 olarak tespit edildi. Karın ağrısı, konstipasyon, ishal, kilo kaybı ve rektal kanama için pozitif prediktif değerler özellikle rektal kanama olmak üzere yaşlı hastalarda (70 ve üzeri) daha yüksekti. Semptomlar kombine edildiğinde, pozitif prediktif değerler daha yüksekti (> 10)(Hamilton 2005). Pozitif gaitada gizli kan testi için çok yüksek pozitif prediktif değer, pozitif gaitada gizli kan testleri olan hastaların (özellikle semptomatik ise) derhal incelenmesi politikasını doğrular.

2.8 Evreleme

Kanser evrelemesi, hastalık kapsamını tanımlamak için standart bir sistem sağlar. Kolon kanseri evresi, birincil tümör (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) olmak üzere üç bileşene sahiptir ve bunlar birlikte I ile IV arasındaki evre gruplamalarını oluştururlar. Evreleme, prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçimi için yararlıdır.

Tedavi öncesi klinik evreleme, fizik muayene (asit, hepatomegali ve lenfadenopati için dikkatli olunması), batin, pelvis ve toraks bilgisayarlı tomografi taraması yöntemiyle gerçekleştirilir.

Yeni tanı konmuş kolon kanseri olan hastalarda preoperatif abdominal ve pelvik BT taramaları, bölgesel tümör yayılımı, bölgesel lenfatik ve uzak metastazlar ve tümöre bağlı komplikasyonları (örneğin, tıkanma, perforasyon, fistül oluşumu), belirleyerek tedavi seçiminde yardımcı olur. Önemli bir nokta, preoperatif çalışmalarda izole karaciğer veya akciğer metastazlarının bulunmasının, özellikle kanama veya tıkanma semptomu olan hastalarda primer tümöre cerrahi yaklaşımda değişiklik göstermeyebileceğidir. Kolon kanseri olan tüm hastalar için ameliyat öncesi abdominal / pelvik ve toraks tomografisinin gerekliliği tartışmalıdır. Yine de çoğu kurumdaki standart uygulama, evre II, III veya IV kolon kanseri olan tüm hastaların rezeksiyon öncesi veya sonrasında toraks, batin ve pelvik tomografi çekilmektedir.

Karaciğer kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT ile görüntülenenden daha fazla lezyonu tespit edebilir ve BT'de karaciğer metastazı olduğundan şüphelenilen hastalarda hastalığın boyutunu daha ayrıntılı tanımlamak için kullanılabilir.

Positron emisyon tomografisi (PET) taramaları, kolon kanserinin preoperatif evrelendirilmesi için BT taramalarına anlamlı bilgi eklemiyor gibi görünmektedir. PET taraması, terapötik olmayan laparotomileri azalttığı izole KRK'li karaciğer ve akciğer metastazlarının rezeksiyonuna aday olduğu düşünülen hastalar için yararlı olabilir.

İdeal olarak, her hastada cerrahiden önce tüm kolonun görüntülenmesi gerekir. Kolonoskopi, tümörü lokalize etmek, bir doku teşhisi sağlamak, lezyonu mukozal veya submukozal olarak karakterize etmek ve ekstrinsik kolonik kompresyon ve eşzamanlı karsinomalar ve adenomların varlığını değerlendirmek için kullanılır. Senkron invaziv KRK vakaların % 3-5'inde bulunurken, senkronize adenom yaygınlığı % 30dur. Tam kolonoskopi tıkanıklık ya da yetersiz hazırlık nedeniyle elektif kolon rezeksiyonundan önce yapılamıyorsa,

kolonun tamamını değerlendirmek için baryumlu lavman veya tercihen BT veya manyetik rezonans kolonografi kullanılabilir.

Aile öyküsü kolorektal ve diğer ekstra kolonik kanserler (mümkünse üç kuşak, fakat en azından birinci ve ikinci dereceden akrabalar arasında geriye dönük olarak) araştırılmalıdır; çünkü hasta kalıtsal yatkınlığı olan bir ailenin üyesi olabilir. Bu bulgu, yüksek riskli bireylerde subtotal veya total kolektomi kararını değiştirebilir.

Bununla birlikte, aile öyküsünün tek başına kullanılması, kalıtsal bir kolon kanseri sendromu olan çoğu hastayı, özellikle Lynch sendromunu tanımlamak için yeterli değildir.

2.9 Tedavi

2.9.1 Lokalize Hastalığın yönetimi

KRK'lerin yaklaşık % 80'i kolon duvarına ve / veya bölgesel lenf nodlarına lokalizedir. Lokalize kolon kanseri için cerrahi tek küratif tedavi yöntemidir. İnvaziv kanser ameliyatının amacı, tümörün tamamı, büyük vasküler pedikül ve etkilenmiş kolon segmentinin lenfatik drenaj havzasının tamamen çıkarılmasıdır. Primer anastomoz ile bağırsak devamlılığının sağlanması, komplike olmayan kolektomi geçiren çoğu hastada başarılabilir. Bununla birlikte, diffüz peritonit veya perforasyon durumunda geçici proksimal diversiyon kolostomi veya ileostomi gerekli olabilir.

Açık kolektomiden ziyade laparoskopik kolektomi, daha önce geniş abdominal cerrahi geçirmemiş, obstrüksiyon olmayan, perfore olmayan lokal kolon kanserli hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir. Deneyimli ellerde, uygun seçilmiş hastalar, açık cerrahi ile kıyaslandığında benzer onkolojik sonuçlar, azalmış perioperatif morbidite ve mortalite ve daha hızlı toparlanma özelliklerine sahiptir.

Kolon kanseri için robotik cerrahinin güvenli bir şekilde yapıldığına dair raporlar var, ancak bu yaklaşımı laparoskopik veya açık kolonik cerrahi ile karşılaştıran randomize bir çalışma yok.

2.9.2 Polipte karsinomun yönetimi

Kolon kanserlerinin çoğunluğu poliplerden kaynaklanır. Benign adenomların yanı sıra ciddi displazi veya in situ karsinoma (invaziv kanser bulgusu olmayan), rezeksiyon kenarlarına invazyon olmadığı sürece tek başına endoskopik olarak çıkartılarak (polipektomi)

etkili şekilde tedavi edilebilirler. Endoskopik rezeksiyon, polipte ortaya çıkan seçilmiş erken evre kolon kanserlerinde radikal cerrahiye makul bir alternatiftir. Yetersiz histolojik bilgi, lenfovasküler invazyon, rezeksiyon sınırında invazyon, muskularis propriada invazyon olması durumunda radikal cerrahi dikkate alınmalıdır; zira rezidüel kanser ve / veya nodal metastaz riski daha yüksektir.

2.9.3 Lokal ileri primer lezyonların yönetimi

Multivisseral rezeksiyon, potansiyel olarak rezeke edilebilir lokal ileri primer kolon kanserlerinde uygun bir seçenektir.

İlk olarak cerrahiden ziyade neoadjuvan kemoradyoterapi lokal ileri rektum kanseri için yaygın bir yaklaşım olup, randomize çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenmektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi, komşu organlara invaze olan lokal ileri kolon kanseri olan hastada düşünülebilirken, kolona sınırlı olan hastalarda veriler, izole olgu sunumları ve iki küçük vaka serisi ile sınırlıdır(Cukier 2012).

Potansiyel olarak rezeke edilebilecek hastalığı olan hastalar, cerrahiye adaylarsa, başlangıçta kemoradyoterapiden çok multivisseral rezeksiyona tabi tutulmalıdır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının fikir birliği temelli yönergeleri, lokal olarak rezeke edilemeyen kolon kanseri olan veya tıbbi açıdan ameliyat edilemeyen hastalara ileri hastalık için kemoterapi verilmesini önermektedir.

Primer kolon kanserli hastalar için preoperatif kemoterapinin faydası açık değildir; Bu yaklaşım, faz III FOxTROT denemesinde doğrudan çalışılacaktır(Foxtrot Collaborative Group 2012)

Adjuvan kemoterapi kolon kanserinin küratif rezeksiyonu geçirmiş hastalar için postoperatif kemoterapinin amacı, mikrometastazları ortadan kaldırmak, böylece hastalık tekrarını ve tedavi oranını arttırmaktır. Adjuvan kemoterapinin faydaları, hastalığın nüksetme riskinde yaklaşık yüzde 30 azalma ve modern kemoterapi ile mortalitede yüzde 22-24'lük bir düşüşe sahip olan evre III (nod-pozitif) hastalığı olan hastalarda en açık şekilde gösterilmiştir.

Çoğu tedavi, belirli günlerde intravenöz olarak verilen çeşitli kemoterapi ilaçlarının kombinasyonunu içerir. Lenf nodu pozitif kolon kanseri olan hastalar için oksaliplatin'in

yararları yaşlılarda tartışmalı olmakla birlikte, çoğu hastada oksaliplatin içeren altı aylık bir kemoterapi önerilmektedir.

Lenf nodu negatif (evre II) rezeke edilen hastalarda kemoterapinin faydaları, oksaliplatin esaslı bir rejimle karşılaştırıldığında oksaliplatin'in göreceli yararı gibi tartışmalıdır. Tedavi kararları bireyselleştirilmelidir. Uzman kılavuzları, adjuvan kemoterapinin risklerinin ve tahmini yararlarının nod-negatif kolon kanseri rezeke edilen hastalarla görüşülmesini önerir. Rekürrens riskini ve spesifik kemoterapi rejimlerinden elde edilen tahmini faydayı değerlendirirken, yüksek riskli klinikopatolojik özellikler, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler veya perineural invazyon, komorbiditelerin değerlendirilmesi ve beklenen ömür ile tedavi ile ilişkili potansiyel riskler dikkate alınmalıdır.

Klinisyene klinikopatolojik özellikler, komorbidite ve spesifik kemoterapi rejimlerinin göreceli yararlarına göre nüks ve ölüm riskini tahmin etmede yardımcı olabilecek web tabanlı bir program mevcuttur. Bu gibi araçlar, karar verme sürecini zenginleştirmek için değerli yardımcı maddeler olabilir. Bununla birlikte, bu programın kullanımı, klinik kararın yerini almaz ve adjuvan tedaviye devam etme kararını etkileyebilecek tüm hasta ve tümör ile ilgili faktörler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Genel olarak, adjuvan fluorourasil (FU) bazlı kemoterapi yaşlı hastalarda genç bireyler kadar etkindir, ancak yaşlılarda daha az kullanılır ve tedavi ile ilgili toksisite oranları daha yüksek olabilir. Yaşlı hastalarda adjuvan tedavinin bir bileşeni olarak oksaliplatin'in rolü tartışmalıdır. Yaşlı hastalarda adjuvan kemoterapi kullanımını çevreleyen özel konular ve yaşlı hastalar için uygun, bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmada kapsamlı bir geriatrik değerlendirme gereklidir.

2.9.3.1 Yan etkiler

Kemoterapi, mukozit, kusma, diyare, febril nötropeni, yorgunluk, saç dökülmesi, el-ayak sendromu (avuç içleri ve ayak tabanlarında ağrı, kızarıklık ve soyulma), kardiyotoksisite dahil olmak üzere önemli toksisite riski taşır. Bu yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, kullanılan ilaçlara ve bunların uygulanma şekline göre değişir.

En yaygın kullanılan oksaliplatin esaslı rejimler FOLFOX (oksalipatin artı kısa süreli infüzyonel FU ve lökovorin [LV]) ve CAPOX (oksalipatin artı oral kapesitabin) 'dir. FOLFOX, merkezi bir venöz erişim kateteri ve ambulatuvar bir infüzyon pompası gerektirir. CAPOX'un oksaliplatin bileşeni periferik bir ven yoluyla verilebilir, ancak hastalar genellikle

oksaliplatin ile ilgili infüzyona bağlı ağrı sendromundan dolayı merkezi bir hat üzerinden uygulama isterler. Evre II hastalıkta, tipik olarak LV modüle edilmiş FU veya tek ajan oral kapesitabin gibi oksaliplatin içermeyen bir rejim önerilir.

X-ACT çalışmasında, oral kapesitabin ile altı aylık adjuvan tedavi ile birlikte görülen ciddi toksisiteler tek başına el ayak sendromu % 17, diyare % 11, mide bulantısı veya kusma % 3 ve stomatit % 2 idi(Twelves 2005).

Evre III hastalıkta oksaliplatin (FOLFOX) 'un yararını sergileyen MOSAIC araştırmasının kontrol kolunda infüzyonel artı bolus FU artı LV ile şiddetli (derece 3 veya daha kötü) toksisite diyare (yüzde 7), nötropeni (yüzde 5), bulantı (yüzde 2) ve stomatit (yüzde 2) olarak tespit edilmiştir(André 2004). Bu MOSAIC denemesinin deneysel kolunda, oksaliplatin'in infüzyonel artı bolus FU / LV'ye (FOLFOX rejimi) eklenmesi ciddi (derece 3 veya daha kötü) nötropeni (yüzde 43), diyare (yüzde 11), kusma (yüzde 6)) ve stomatite (yüzde 3) neden olmuştur. Buna ek olarak, 3. derece duyuşal nöropati tedavi sırasında % 13 oranında gelişti, ancak 48. ayda halen % 1'in altında seyretmektedir(André 2009).

Kapesitabin'in, infüzyonel FU / LV yerine oksaliplatin ile kombine edilmesi tedaviyi kolaylaştırır, ancak FOLFOX'a göre daha toksik olma eğilimi gösterir. CAPOX ile 3. derece veya daha kötü toksisite diyare (yüzde 19), duyuşal nöropati (yüzde 11), nötropeni (yüzde 9), kusma (yüzde 6), el ayak sendromu (5 yüzde) ve dehidrasyon (yüzde 3) tespit edilmiştir. Şiddetli diyare ve dehidrasyon oranları 65 yaş üzerindeki hastalarda belirgin olarak yüksekti fakat CAPOX, tüm yaş gruplarında FOLFOX'a göre daha az ağır nötropeni ile ilişkiliydi(Schmoll 2007).

Ameliyat sonrası radyoterapi (RT) genellikle tamamen rezeke edilen kolon kanseri sonrasında rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak transmural tutulumlu nod-pozitif rektal kanserde adjuvan RT rutindir. Lokal anatomi ve yeterli rezeksiyon elde etme zorluğu nedeniyle rektal kanserde lokal rekürrens daha sıktır.

Lokal nüks riski yüksek olan seçilmiş kolon kanseri hastalar (örn. Pozitif rezeksiyon sınırları, perforasyon veya apse oluşumu, T4 hastalığı) adjuvan RT'den potansiyel olarak fayda görebilir. Bununla birlikte, lokal ileri kolon kanseri rezeke edilen hastalarda adjuvant RT'nin (kemoterapi ile birlikte ve ya tek başına) rolüne değinen yüksek kaliteli kanıtlar azdır. RT'nin pozitif rezeksiyon sınır ve perforasyon veya apse oluşumu ile komplike olan hastalıklar için vaka bazında değerlendirilmesini önerilir.

2.9.4 Metastatik hastalığın yönetimi

Yeni tanı konan kolon kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'si metastatiktir. En yaygın metastatik alanlar karaciğer, akciğerler, lenf nodları ve peritondur.

Sistemik kemoterapideki büyük ilerlemeler, bu hastalar için terapötik seçenekleri genişletti. Ameliyat, sınırlı metastatik hastalığı olan, ağırlıklı olarak karaciğer ve akciğerdeki seçilmiş hastalar için potansiyel olarak küratif bir seçenek sunmaktadır. Bununla birlikte, metastazların komplet rezeksiyonundan sonra bile, beş yılda yaşayan çoğu hasta aktif hastalığı ile yaşamaktadır; Sadece yüzde 20 ila 30'u tekrarlamadan uzun süre kalabilir ve iyileşebilir.

Küratif rezeksiyon için aday olmayan hastalarda bile, obstrüksiyon semptomları ve primer tümör kanaması semptomları için cerrahi palyasyondan yararlanılabilir.

2.10 Prognoz

Kolon kanseri rezeksiyonu sonrası ortaya çıkan sonucun en önemli göstergesi patolojik evredir(O'Connell 2004).

Hastalar için, klinikopatolojik faktörlere dayalı olarak kolon kanseri tekrarlama riskini ve adjuvan kemoterapi kullanıp kullanmamayı öngören bir postoperatif nomogram geliştirilmiştir(Weiser 2008). Bağımsız olarak doğrulanmamış nomogram, çevrimiçi olarak mevcuttur. AJCC tarafından kolon kanseri hastalarında kullanım için onaylanmış iki prognostik araçtan biridir ve tüm kalite kriterlerine uygundur(Jessup 2017). Buna ek olarak, büyük ACCENT veritabanından alınan verilere dayanan bir çevrimiçi hesap makinesi, evre III kolon kanseri için mevcuttur; bu da klinisyene, hastalığın nüksetme ve ölüm riskini hastanın klinikopatolojik özelliklerine ve farklı adjuvan kemoterapi stratejileri ile kazanılabilecek nispi fayda üzerine hesaplamasına olanak verir. ACCENT tabanlı web hesap makinesi, AJCC tarafından kolon kanseri hastalarının prognozunun tahmin edilmesinde, tüm kalite kriterlerine uygun olarak onaylanmıştır (Jessup 2017).

Kullanılabilen prognostik tahminlerin çoğunda, nükslerin çoğunun bu süre içerisinde geliştiği göz önüne alındığından, son nokta olarak beş yıllık sağkalım kullanılır. Evre II veya III kolon kanseri için adjuvan kemoterapi uygulanan 20.800 hastanın ACCENT

veritabanından elde edilen verilerinde, beş yıldan sonra tekrarlama oranları hiçbir zaman yılda yüzde 1.5'i geçmedi ve sekiz yıldan sonra yılda yüzde 0.5'ti(Sargent 2009).

Sonuç olarak, koşullu sağkalım beş yıl sonra dramatik bir şekilde iyileşir. SEER veritabanından türetilen 83.000'den fazla kolon kanseri hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, sağkalımın tanıdan beş yıl sonra arttığı için, beş yıllık hastalığa özgü koşullu sağkalım olasılığı, evre 4 hariç tüm hastalık evreleri için $\geq 80\%$ idi(Chang 2009).

2.11 Tedavi sonrası gözetim

Evre II veya III kolon kanseri tedavisinin ardından, tedavi sonrası gözetim, genellikle, periyodik öykü, fizik muayene ve serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, yıllık bilgisayarlı tomografi taramaları ve metakron primerleri tespit için kolonoskopiyi içerir. Evre I kolon kanseri rezeksiyonu sonrası tedavi sonrasında gözlemlenmesi gerekip gerekmediği tartışmalıdır ve kılavuzlar bu noktada farklılık göstermektedir. Ancak, çoğu sadece periyodik öykü ve fizik muayene ve kolonoskopi önerir.

2.12 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Anjiogenezi kontrol eden dominant büyüme faktörü vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, orf virüsü VEGF (VEGF-E) ve plasental büyüme faktörü (PLGF) de içeren VEGF ailesinin bir üyesidir.

VEGF-A, patolojik anjiyogenez için en çok çalışılan ve farmakolojik olarak hedeflenen VEGF ailesinin üyesidir. VEGF-A, vasküler endotel hücreleri üzerinde seçici olarak etki eden ve in vitro ve in vivo olarak anjiyogeneziyi uyarabilen çeşitli farklı hücre tipleri (örn., çeşitli epitelial hücreler, enflamatuar ve hematopoetik hücreler, endotel hücreleri kendileri) tarafından üretilen bir büyüme faktörüdür. Bu nedenle, vasküler endotel hücrelerinin indüksiyonu ve büyümesinde aktif bir rol oynamaktadır. Normal ve anormal anjiyogenez ile olan ilişkisi nedeniyle, VEGF-A, hem proanjiyogenik hem de antianjiyogenik tedavi için dikkat çekici bir hedef haline gelmiştir. VEGF-A'nın ekspresyonu, doku oksijenizasyonunun azalması sonucu oluşan feedback ile düzenlenir. VEGF-A ekspresyonunun hipoksi ile düzenlenmesinde, VEGF geninin transkripsiyonunu arttıran bir hipoksi uyarılabilir transkripsiyon faktörü ailesi (HIF1) aracılık eder(Pugh 2003). Buna ek olarak hipoksi, VEGF messenger RNA'yı stabilize ederek VEGF seviyelerini artırır(Levy 1998). Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming büyüme faktörü beta (TGF-beta) ve diğer bazı sitokinler (örn.,

P53 ekspresyonu) bir dizi farklı mekanizma ile VEGF ekspresyonunu artırabilir(Benckert 2003,Ravindranath2001).

VEGF'ler VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1 / KDR) ve VEGFR-3 (Flt4) olarak adlandırılan yüksek afiniteli reseptörler tirozin kinazlar vasıtasıyla vasküler endotele anjiyojenik sinyaller yönlendirir. Neredeyse sadece endotel hücreleri üzerinde eksprese olan bu reseptörler, hücre dışı bölgede yedi immünoglobülin benzeri alan, tek bir transmembran alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı ile karakterizedir(Veikkola 1999).

VEGF-A'nın etkisi büyük olasılıkla, normal kılcal damarlara nispeten tümör damarlarının yüksek geçirgen ve gelişigüzel mimarisinin altında yatar. VEGF-A mRNA ve proteini, insan tümörlerinin büyük çoğunluğunda belirgin şekilde artmıştır. VEGF-A tümörlerde tümör hücreleri, stroma ve endotel hücreleri tarafından üretilir. Bazı tümörlerde, VEGF-A aşırı ekspresyonu kötü prognoz ve azalmış hayatta kalma ile ilişkilidir.

VEGF reseptörleri (VEGFR'ler) hem tümör endoteli hem de tümör hücreleri üzerinde eksprese edilir ve VEGFR-2 sayısı, normal endotele göre tümörde yüksektir.

2.12.1 VEGF inhibisyonunun klinik etkileri için mekanizmalar

2.12.1.1 Tümör endotelyal proliferasyonunun inhibisyonu

Klasik olarak, VEGF inhibisyonunun anti-tümör etkileri, tümörün mikrodamar yoğunluğunda ve tümör kan akışında gözlenen azalmalara bağlı olmuştur. Monoterapi olarak VEGF blokajının hayvan ve insan tümörlerinde doğrudan ve hızlı bir antivasküler etkiye sahip olduğu açıkça gösterilmiştir(Willett 2004). Bir hayvan tümörü modelinde, VEGF reseptör sinyallesinin inhibisyonu, tümör vaskülaritesinde yüzde 50 ila yüzde 60'ının kaybına neden olmuştur(Mancuso 2006).

Bununla birlikte, göğüs, kolorektal, böbrek veya pankreas kanseri için VEGF-bloke edici monoklonal antikor bevacizumab alan hastalarda beş adet randomize, plasebo kontrollü faz III çalışmasının retrospektif bir analizinde, hastalığın ilerlemesi ve mortalite oranlarında bevacizumab ve plasebo için benzer paternler görüldü(Miles 2011).

2.12.1.2 Vasküler normalizasyon

VEGF-A'nın anti-tümör etkileri için alternatif bir hipotez, renal cell karsinomun dikkate değer bir özelliği olan bevacizumab'ın kemoterapiyle birlikte monoterapiden çok daha

etkin olduğu gözlemi ile ortaya çıkmıştır(Jain 2005). VEGF blokajının, tümör vaskülaritesinde geçici ve paradoksal normalleşmesi ile sonuçlanması, kötü şekillendirilmiş damarların seçici olarak budanması ve bunun sonucunda kan akımının ve tümöre oksijen verilmesinin geçici olarak geliştirilmesi ve bunun da kemoterapötik ajanların iletilmesini arttırdığı öne sürülmüştür(Jain 2007).

2.12.1.3 Ödem azaltılması

Glioblastoma gibi beyin tümörlerinde, damarlardan sızıntı sonucu oluşan ödem intrakranyal basıncı tehlikeli seviyelere yükseltebilir, bu da herniasyona ve beyin hasarına neden olur, hastanın mortalitesini önemli ölçüde artırabilir. Bevacizumab ile beyin tümörlerinin tedavisi, glioblastomalı hastalarda vasküler sızıntı ve ödemi azaltır; MR görüntüsünde ekstrasvazyonlu gadolinyum sinyali güçlü bir şekilde azalır.

2.13 Neuropilin 1

Neuropilin 1(NRP1) bazı extraselüler ligandlara koreseptör olarak görev yapan 120-140 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteindir. Bu ligandlar arasında class 3/4 semaforinler, VEGF ve TGF β bulunmaktadır. İmmünite, kardiovasküler gelişim, hücre migrasyonu, anjiyogenez, ve kanser patogenezinde NRP1'in rolü olduğu tanımlanmaktadır. İnsanlarda plazmasitoid dentritik hücreler arteriel endotel ve lenfoid dokuda T regülatuar (Treg) hücrelerin yüzeyinde bulunur. Tümör damar sistemi tarafından yaygın olarak sentezlendiği gösterilen NRP1'in tümör büyüme ve progresyon belirteci olduğu konusu incelenmektedir. Artmış NRP1 ekspresyonunun bazı kanserlerde tümör progresyonu ve kötü klinik sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Meda 2012).

Neuropilin 1, gelişimsel akson kılavuzluğunu kontrol eden bir semaforin reseptörü olarak hücre yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir ve klasik olmayan bir VEGF reseptörü olarak da işlev görür(Neufeld 2008). Neuropilin-1'in, VEGF-165'in endotel hücreleri üzerindeki biyolojik etkisini arttıran VEGFR-2 için bir ko-reseptör görevi gördüğü düşünülmektedir(Soker 1998). Semaforin 3A (Sema3A) sadece NRP-1'e bağlanırken Sema3B, Sema3C ve Sema3F hem NP-1 hem de NP-2'e bağlanır(Takahashi 1998). NRP1'in ekspresyonunun, bazı tümörlerde negatif bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(Fischer 2008)

2.14 Semaforinler

Semaforinler membran ilişkili büyük bir protein grubudur. Hücre apoptozu, nöronal rehberlik, hücre göçü, tümör supresyon ve progresyonu, anjiogenez, immün disregülasyonla ilişkilidirler. Sema'lar plexinler üzerinden işlev görürler ancak çoğu Sema'lar (sema 3A ve 3F gibi) direk olarak plexinlere bağlanmazlar. Neurophilinleri koreseptör olarak kullanırlar. Sema 3 grubunun deneysel çalışmalarda tümör anjiogenezinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Sema 3E kanser büyümesi, tümör yayılımı ve anjiogenezini regüle eder diğer taraftan Sema 3A endojen anjiogenez inhibitörüdür ve tümör büyümesini ve vaskülarizasyonunu inhibe eder. Sema 4D Plexin B1 sayesinde anjiogenez oluşumuna katkı sağlar. Son çalışmalarda tümör etrafına toplanan makrofajların Sema 4D' nin major kaynağı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Plexin D1 aracılı etki gösteren Sema 4A endotelial hücre migrasyonunu ve anjiogenezini VEGF ve integrin bağımlı hücre adezyonunu suprese ederek inhibe eder (Chaudhary 2014).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.03.2015 tarihli 2015-169 karar sayılı etik kurul izni alınmıştır. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komitesince 151518014 proje numarası ile finanse edilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğimizde metastatik kolon kanseri tespit edilen 19 yeni hastanın patoloji preparatlarında neuropilin-1 ekspresyonu bakıldı.

Metastatik kolon kanseri tespit edilen 19 olgunun blokları tespit edilip, lizinli lamlara kesitler alındı. Lamlar 1 gece 60 °C etüvde bekletildi. Ventana-Benchmark XT immunohistokimyasal boyama cihazında standart immunohistokimyasal boyama yöntemi ile boyandı. Sekonder antikor olarak UltraVie Universal DAB Detection kit(REF:760:500, LOT::E04506) kullanıldı. Primer antikor olarak neuropilin 1 antibody (ab25998) 1/100 oranında dilüe edilerek kullanıldı. Boyanan piyesler deterjanlı suda yıkandıktan sonra distile sudan geçirildi. İki defa alkolden geçirilen piyesler lam kapama balsamı ile kapatıldı. Neurophilin boyalı lamlar ışık mikroskopunda tek patolog tarafından incelendi. Tümoral sahalarda boyanan yüzde ve yoğunluğu incelendi.

Metastatik kolon kanserli 37 hastanın kemoterapi tedavisi öncesinde, 1. ve 3. ayında serumda VEGF-A, semaforin 3A düzeyleri ölçüldü. Tez çalışmasına katılan kişilerin venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri HettichRotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri parametreler çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (New BrunswickScientific, New Jersey, USA) buzdolabında -80 °C' de saklandı.

Analiz öncesi oda sıcaklığında çözdürülen serum örnekleri vortekslenerek homojenize edildi. İnsan VEGF A seviyesi (YL BiotechCo.,Ltd, Shanghai, China) ve Semaphorin 3A seviyesi(YL BiotechCo., Ltd, Shanghai, China) ticari kitleri ile üretici talimatlarına uygun olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-radMikroplateabsorbans okuyucu xMark (Bio-radLaboratories, Kalifornia, ABD) sistemi kullanılarak absorbanskonsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre sonuçlar hesaplandı.

Cevap değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü(WHO) kriterlerine göre, klinik ve radyolojik bulgusu kalmayanlar tam cevap, tümör kitlesinde %50'den fazla küçülme olanlar parsiyel cevap, cevap %50'den az fakat hastalık ilerlemesi %25'den az ve yeni lezyonu olmayanlar stabil, başlangıç lezyonunda %25'den fazla büyüme olan veya yeni lezyonu olan hastalar progrese olarak kabul edildi.

Veri girişi ve analizi için bilgisayar ortamında SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri belirlemede ortalama, medyan, yüzde hesaplamaları kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare analiz testi kullanıldı. Numerik bağımsız değişkenlerin analizinde grup karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde klinik parametrelerle birlikte semaforin3a, VEGF-A, neuropilin-1 parametrelerinin hem progresyonsuz sağkalıma hem de genel sağkalıma etkilerini değerlendirmek üzere öncelikli olarak univaryant cox regresyon analizi uygulandı. Univaryant analizde anlamlı olduğu tespit edilen parametreler multivaryant cox regresyon analizinde yeniden analize konuldu. Anlamlı numerik parametrelerin sağkalım grafikleri ortalama ya da medyan değerlere göre ya da roc analizine göre etkin olduğu kesme noktası tespit edilerek Kaplan-meierde oluşturuldu.

Semaforin3a ve VEGF-A numerik parametrelerinin 0, 1 ve 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş örneklem t testi kullanıldı. Tüm sonuçlarda p değeri 0.005 den küçük olanlar istatistiki anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Çalışmaya alınan 37 hastanın 18(%49) tanesi erkek, 19(%51) tanesi kadındı, 8(%21) tanesinde sağ yerleşimli 29(%79) tanesinde sol kolon yerleşimli primer tümör mevcuttu, 14(%38) tanesinde KRAS mutasyonu mevcuttu, performans skoru 29(%78) tanesinin 1, 7(%19) tanesinin 2, 1(%3) tanesinin 3 tü. Hastaların 26(%70) tanesinde karaciğer, 11(%30) tanesinde akciğer, 8(%21) tanesinde periton, 3(%8) tanesinde kemik, 2(%5) tanesinde beyin, 1(%3) tanesinde cilt, 1(%3) tanesinde vajen, 1(%3) tanesinde mediasten, 1(%3) tanesinde dalak metastazı mevcuttu. Hastaların 3. aydaki değerlendirilmesinde 16(%43) tanesi stabil, 10(%27) tanesi parsiyel yanıt ve 11(%30) tanesi progresyon tespit edildi. Hastaların 6(%16) tanesinde hipertansiyon, 7(%19) tanesinde proteinüri, 4(%11) tanesinde ishal, 1(%3) tanesinde perforasyon, 2 (%5) tanesinde kanama, 4(%11) tanesinde tromboz, 19(%51) tanesinde nötropeni, 5(%14) tanesinde trombositopeni, 16(%43) tanesinde anemi, 4(%11) tanesinde febril nötropeni gelişti. Son durum olarak hastaların 17(%46) tanesi exitus, 20(%54) tanesi hastalıklı yaşıyor idi (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler

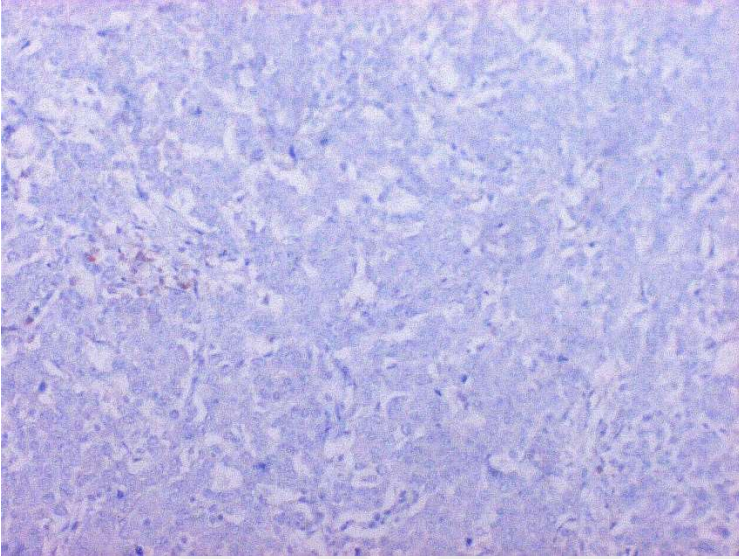
	No. (%)
Tüm Hastalar	37 (100)
Cinsiyet	
Erkek	18 (49)
Kadın	19 (51)
Primer tümör lokalizasyonu	
Sağ kolon	8 (21)
Sol kolon	29 (79)
Kras	
Mutant	14 (38)
Wild	10 (27)
Bilinmiyor	13 (35)
Nras	
Mutant	1 (2)
Wild	15 (41)
Bilinmiyor	21 (57)
Braf	
Mutant	1 (2)
Wild	22 (60)
Bilinmiyor	14 (38)
ECOG	
1	29 (78)
2	7 (19)
3	1 (3)
Metastaz bölge sayısı	
Tek bölge	25 (68)
Birden fazla bölge	12 (32)

Metastaz bölgeleri	
Karaciğer	26 (70)
Akciğer	11 (30)
Beyin	2 (5)
Kemik	3 (8)
Cilt	1 (3)
Vajen	1 (3)
Mediasten	1 (3)
Dalak	1 (3)
Periton	8 (21)
3. aydaki tedavi yanıtı (RECIST)	
Parsiyal yanıt	10 (27)
Stabil hastalık	16 (43)
Progresyon	11 (30)
Mevcut toksisiteler	
Hipertansiyon	6 (16)
Proteinüri	7 (19)
Kanama	2 (5)
İshal	4 (11)
Tromboz	4(11)
Nötropeni	19 (51)
Febril nötropeni	4 (11)
Anemi	16 (43)
Perforasyon	1 (3)
Trombositopeni	5 (14)
Son durum	
Yaşıyor	20 (54)
Exitus	17 (46)

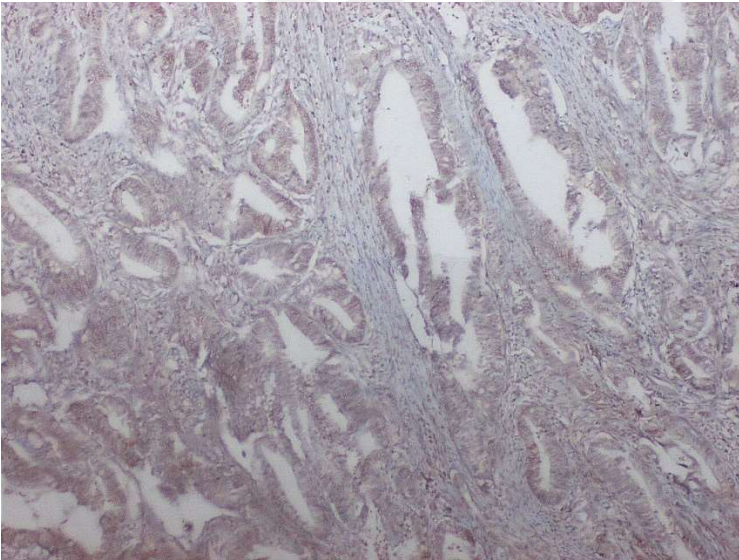
Tablo 2. Hastaların semaforin, VEGF-A ve neurophilin-1 sonuçları

	Hasta sayısı	Min - Max	Ortalama (Standart Sapma)
Semaforin3a (ng/ml)			
Tedavi öncesi	37	0.8 - 33.5	5.4 (± 7.4)
1. ay	31	0.9 - 17	3.5 (± 3.3)
3. ay	24	0.8 - 16	3.5 (± 3.7)
Vegf-a (ng/L)			
Tedavi öncesi	37	10.3 - 165	27.7 (± 32.9)
1. ay	31	10.5 - 170	23.1 (± 28.1)
3. ay	24	10.2 - 149	28.9 (± 30.2)
Neurophilin-1 boyanma yoğunluğu			
1 (+)	2 (5%)		
2 (++)	6 (16%)		
3 (+++)	11 (29%)		
Neuropilin 1 boyanma yüzdesi		40 - 95	81 (± 18)

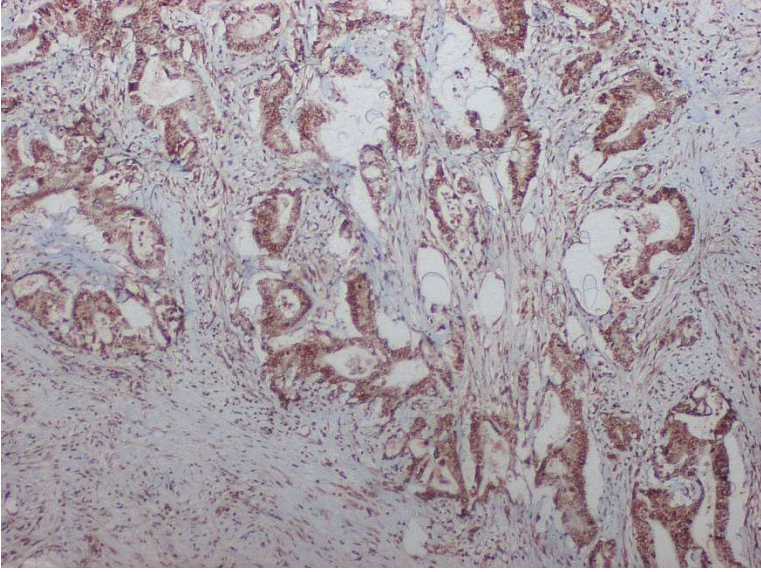
Hastaların serum semaforin 3A düzeyleri tedavi öncesi ortalama 5.4 (± 7.4) ng/ml, 1. ay 3.5 (± 3.3) ng/ml, 3. ay 3.5 (± 3.7) ng/ml, VEGF-A düzeyleri tedavi öncesi ortalama 27.7 (± 32.9) ng/L, 1. ay 23.1 (± 28.1) ng/L, 3. ay 28.9 (± 30.2) ng/L, neuropilin-1 boyanma yoğunluğu 2 (5%) 1 (+), 6 (16%) 2 (++) ,11 (29%) 3 (+++) idi (Tablo 2). (Serum semaforin değerleri Şekil 1-2-3, serum VEGFA değerleri Şekil 4-5-6, Neuropilin 1 boyanma yoğunluğu Resim 1-2-3-4).



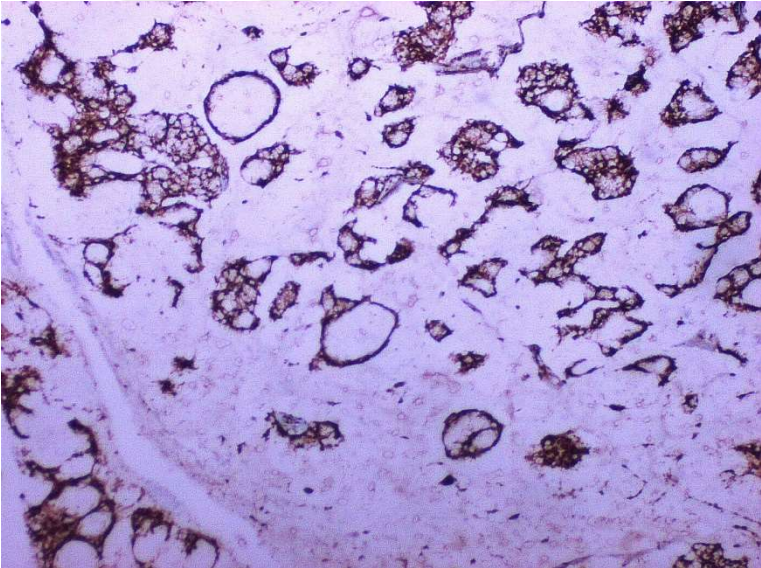
Resim 5 Neuropilin-1 x100 - ekspresyon



Resim 6 Neuropilin-1 x40 + ekspresyon



Resim 7 Neuropilin x40 ++ ekspresyon



Resim 8 Neuropilin-1 x40 +++ ekspresyon

Tablo 3. Klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle progresyonsuz ve genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi

Parametreler	Progresyonsuz sağkalım			Genel Sağkalım		
	RO*	95% GA	P	RO*	95% GA	P
Semaforin3a (tedavi öncesi)	1.075	1.004-1.150	0.037	1.086	1.011-1.167	0.023
Semaforin3a (1. ay)	1.197	1.015-1.413	0.033	1.200	0.982-1.466	0.074
Semaforin3a (3. ay)	1.044	0.864-1.261	0.655	1.225	0.951-1.578	0.116
Vegf-a (tedavi öncesi)	1.014	1.000-1.029	0.058	1.015	0.999-1.031	0.064
Vegf-a (1. ay)	0.725	1.003-1.039	0.022	1.031	1.002-1.061	0.035
Vegf-a (3. ay)	1.002	0.976-1.028	0.907	1.029	0.987-1.072	0.177
Neuropilin-1 yoğunluğu & Neuropilin-1 yüzdesi	0.419	0.122-1.441	0.168	0.498	0.117-2.113	0.344
Cinsiyet	0.986	0.959-1.013	0.310	0.986	0.953-1.020	0.421
Yaş	0.642	0.261-1.582	0.336	0.682	0.258-1.801	0.440
Vücut kitle indeksi	0.385	0.974-1.070	0.385	1.033	0.978-1.091	0.246
Sağ kolon sol kolon	0.926	0.839-1.022	0.127	0.898	0.804-1.003	0.056
Kras mutasyonu	1.249	0.361-4.326	0.725	0.931	0.265-3.272	0.911
Karaciğer metastazı	2.007	0.687-5.869	0.203	3.764	0.981-14.44	0.053
	3.303	1.168-9.340	0.024	0.433	0.154-1.219	0.113

*RO: risk oranı. GA: Güven aralığı & Nörofilin boyanma yoğunluğu iki grup halinde değerlendirildi. (+3 ve diğerleri)

Tedavi öncesi SEMA 3A düzeyi ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu(Sırasıyla RO 1.075, RO 1.086, %95 GA 1.004-1.150, 1.011-1.167, p=0.037,p=0.023). Tedavinin 1. ay SEMA3A ve VEGF-A düzeyleri ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu(Sırasıyla RO 1.197,1.200, %95 GA 1.015-1.413, 0.982-1.466, p=0.033,p=0.022).Vücut kitle indeksi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcut idi(RO 0.989, %95 GA 0.804-1.003, p=0,056). Tanı anında karaciğer metastazı ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu(RO3.0303, %95 GA 1.168-9.340, p=0.024)(Tablo 3).

Tedavi öncesi VEGF-A ve tedavi öncesi semaforin3a düzeylerinin hastalarda anlamlı olarak pozitif korelasyon içerisinde oldukları tespit edildi. (r = 0.938, p<0.001) Nötrofil lenfosit oranıyla VEGF-A, Semaforin3A ve Neuropilin 1 düzeyleri ilişkileri değerlendirildi. Anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Primer tümörün sağ kolon ya da sol kolon olma durumu Semaforin, VEGF-A ve Neuropilin-1 parametreleriyle birlikte analiz edildi. Semaforin ve VEGF-A düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir özellik tespit edilmedi. (Sırayla p=0.659, p=0.894) Neuropilin-1 yüzdelerinin primer tümörü sağ kolon olanlarda anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (Sağ kolon ve sol kolon ortalama Neuropilin 1 yüzdeleri sırayla,

95%, 77%, p=0.003). Fakat primer tümörü sağ kolon hastalarda Neuropilin-1 değerlendirilebilen hasta sayısı 4, sol kolon hastalarında ise 15 idi.

Tablo 4. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

Parametreler	Progresyonsuz sağkalım		
	RO*	95% GA	P
Semaforin3a (tedavi öncesi)	1.090	1.012-1.174	0.022
Karaciğer metastazı	3.591	1.251-10.312	0.018

*RO: risk oranı. GA: Güven aralığı

Semaforin 3A tedavi öncesi düzeyi ve karaciğer metastazı olması ile progresyonsuz sağkalım arasında multivaryant cox-regresyon analizinde anlamlı ilişki mevcuttu [sırasıyla (RO 1.090, %94 GA 1.012-1.174, p=0.022),(RO 3.591, %95 GA 1.251-10.312, p=0.018)].(Tablo 4).

Tablo 5. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve diğer biyokimyasal belirteçlerle genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

Parametreler	Genel sağkalım		
	RO*	95% GA	P
Semaforin3a (tedavi öncesi)	1.648	1.102-2.463	0.015
Kras mutasyonu	0.065	0.008-0.510	0.009
Vücut kitle indeksi	0.691	0.543-0.879	0.003

*RO: risk oranı. GA: Güven aralığı

Semaforin 3A tedavi öncesi düzeyi, Kras mutasyon durumu ve vücut kitle indeksi ile genel sağkalım arasında multivaryant cox-regresyon analizinde anlamlı ilişki mevcuttu[sırasıyla(RO 1.648, %95 GA 1.101-2.463, p=0.015), (RO 0.065, %95 GA 0.008-0.510, p=0.009), (RO 0.691, %95 GA 0.543-0.879, p=0.003)].(Tablo 5).

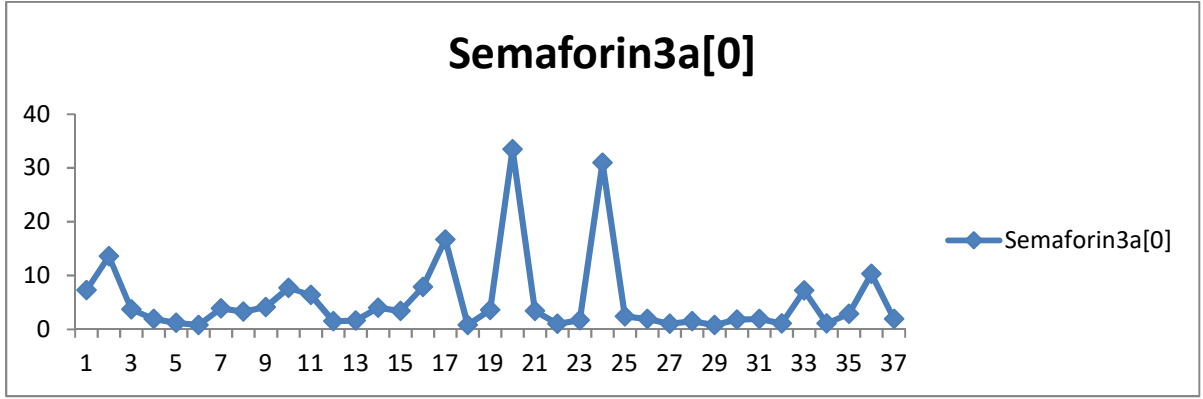
Tablo 6. Semaforin3a ve Vegf-a düzeylerinin değişimlerinin eşleştirilmiş örneklem t testi ile karşılaştırılması

	Birinci Değer	İkinci Değer	P
Semaforin3a	Semaforin3a [0]	Semaforin3a [1]	0.305
	Semaforin3a [0]	Semaforin3a [3]	0.173
	Semaforin3a [1]	Semaforin3a [3]	0.237
VEGF-A	VEGF-A [0]	Vegf-A [1]	0.691
	VEGF-A [0]	Vegf-A [3]	0.124
	VEGF-A [1]	Vegf-A [3]	0.072

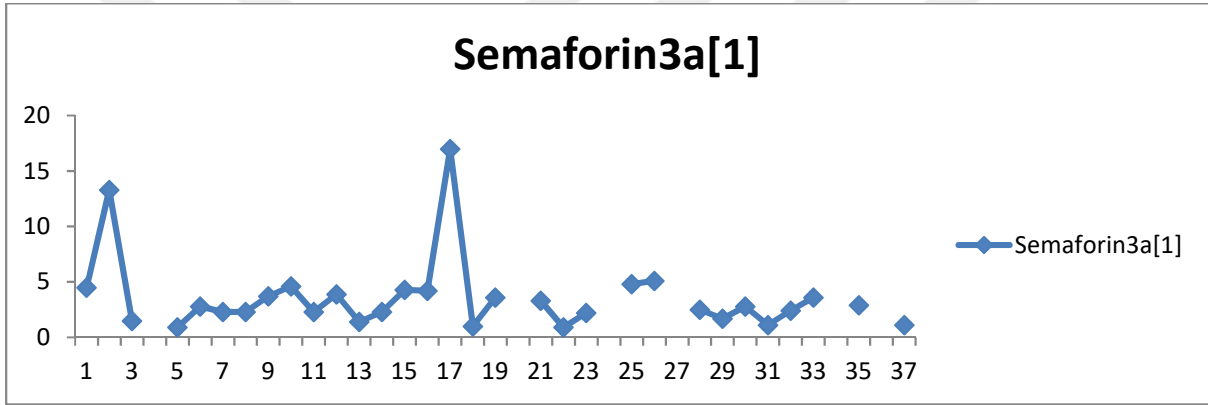
[0]: Tedavi başlanmadan önceki değer, [1]: Tedavi başlandıktan sonra 1. aydaki değeri, [3]: Tedavi başlandıktan sonra 3. aydaki değer

VEGF-A ve semaforin3a tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ay düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 6).

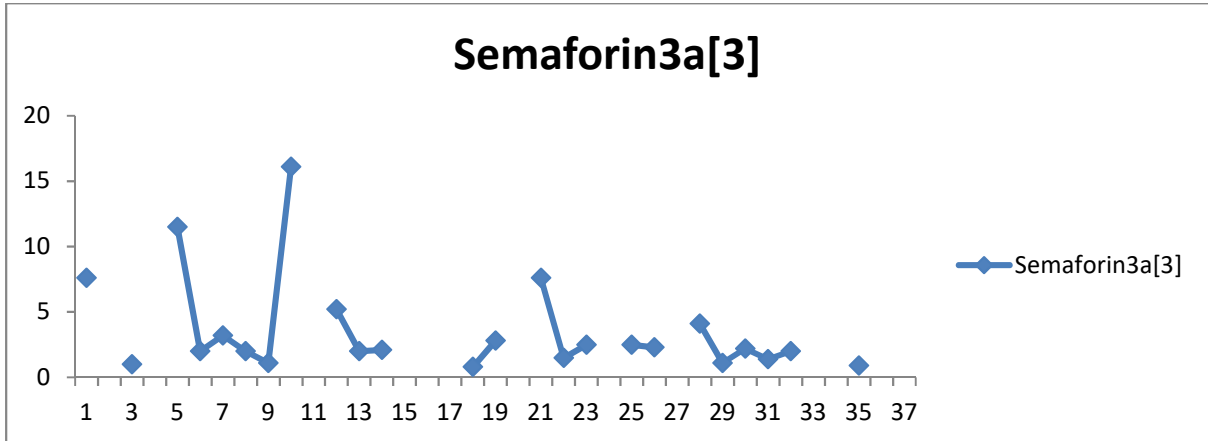
Şekil 1. Hastaların tedavi başlamadan önceki semaforin 3a düzeyleri



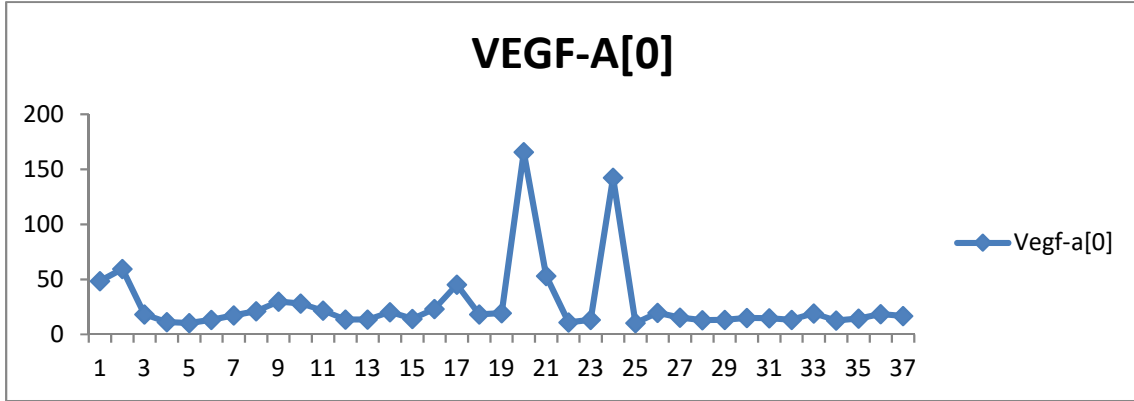
Şekil 2. Hastaların tedavi başladıktan 1 ay sonraki semaforin3a düzeyleri



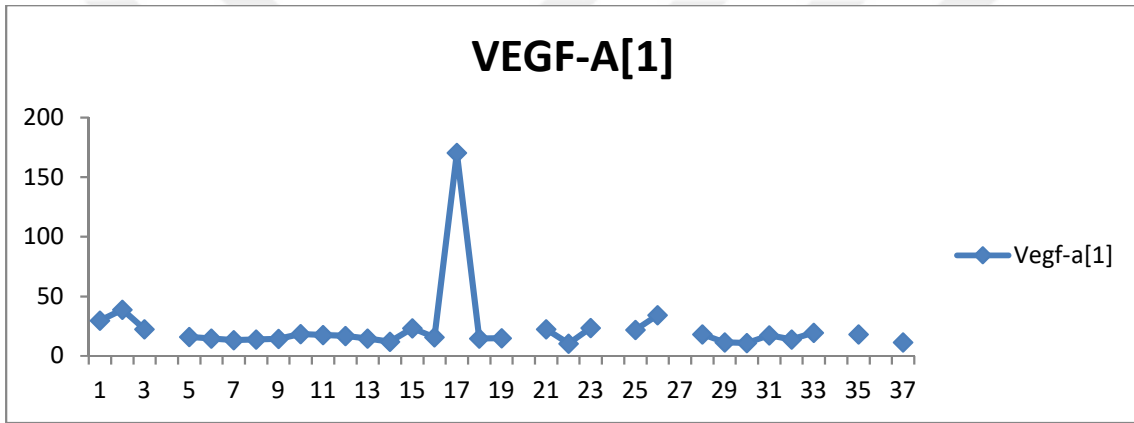
Şekil 3. Hastaların tedavi başladıktan 3 ay sonraki semaforin 3a düzeyleri



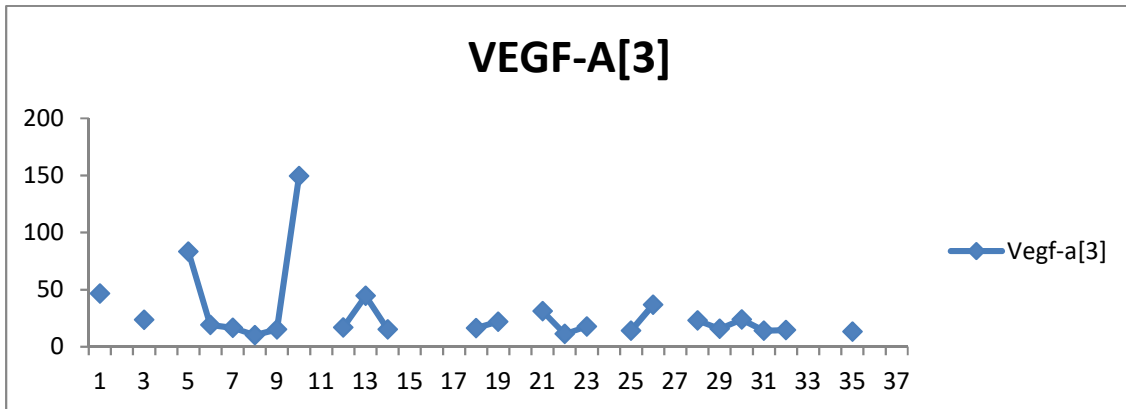
Şekil 4. Hastaların tedavi başlamadan önceki VEGF-A düzeyleri



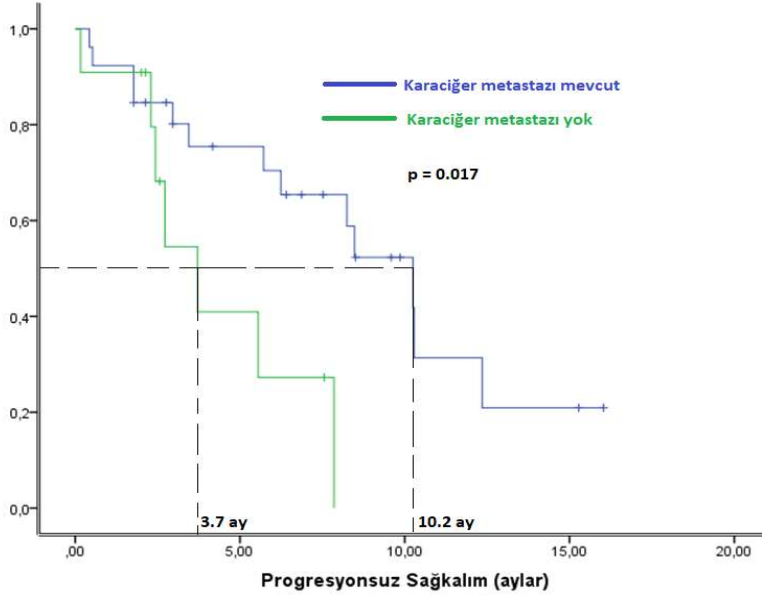
Şekil 5. Hastaların tedavi başladıktan 1 ay sonraki VEGF-A düzeyleri



Şekil 6. Hastaların tedavi başladıktan 3 ay sonraki VEGF-A-a düzeyleri

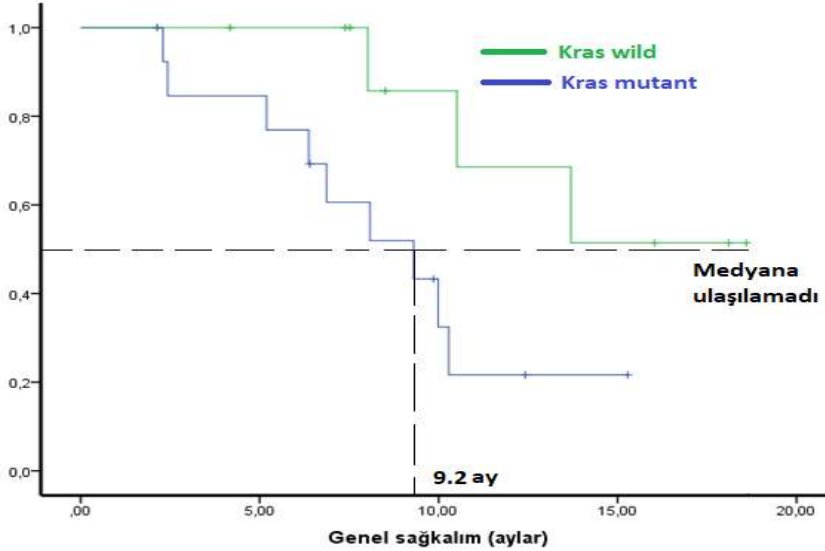


Şekil 7. Karaciğer metastazı olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım analizi.



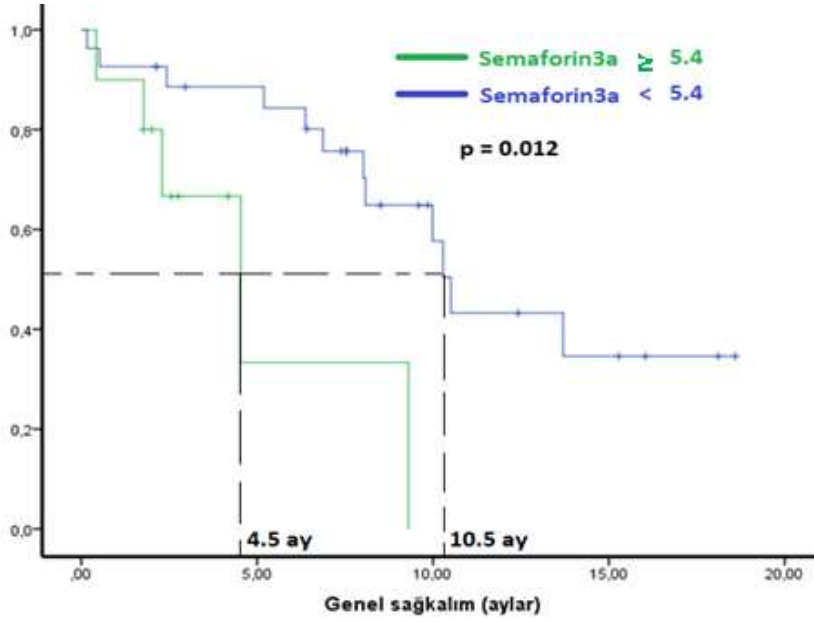
Karaciğer metastazı olan hastaların median progresyonsuz sağkalım süresi 10,2 ay iken karaciğer metastazı olmayanlarda 3,7 ay olarak tespit edildi. Karaciğer metastazı olanlarda progresyonsuz sağkalım istatistik olarak daha uzundu($p=0.017$)(Şekil 7).

Şekil 8. Kras mutasyonunun genel sağkalım üzerine etkisi



Kras mutasyonu olanlarda median genel sağkalım süresi 9.2 ay olarak tespit edildi. Kras mutasyonu olmayanlarda median değere ulaşamadı ($p=0.04$)(Şekil 8).

Şekil 9. Semaforin 3a ilaç başlanmadan önceki düzeyinin ortalama değere göre kaplan meier analiziyle gösterimi



Tedavi öncesi semaforin 3A düzeyi düşük olanlarda genel sağkalım ortalama 10.5 ay iken yüksek olanlarda 4.5 ay idi ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (RO 0.23, %95 GA 9.635-11.391, $p=0.012$) (Şekil 9).

5.Tartışma:

Kolorektal kanser yaygın ve öldürücü bir hastalıktır. Kolorektal kanserden ölüm hızı 1980'lerin ortalarından beri Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok batılı ülkede giderek azaldı(Center 2009). Bu azalma, kolonik poliplerin saptanması ve çıkarılması, erken dönemde kolorektal kanserlerin saptanması ve daha etkili tedavilere atfedilebilir. Tarama programlarının gelişmesine rağmen tanı anında hastaların yaklaşık %20'si metastatik evrededir. Hurwitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bevacizumabın intravenöz fluorouracil bazlı kemoterapi ile kombinasyonu halinde, tek başına kemoterapiye kıyasla genel sağkalımı % 52 oranında uzattığı kanıtlanmıştır(Hurwitz 2005). Giantonio ve arkadaşlarının ileri evre kolon kanserinde yapılan bir faz III çalışmasında, ikinci basamakta bevacizumab ile birlikte FOLFOX4 (oksaliplatin, 5-FU, lökovorin), tek başına kemoterapiye kıyasla genel sağkalımı % 33 artırdı.(Giantonio 2007). Passardi ve arkadaşlarının yaptığı 376 hastalık bir çalışmada standart kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma, cevap oranına ve total sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir(Passardi 2015). Literatürdeki bu ve benzeri çelişkili veriler ışığında metastatik kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi rejimine bevacizumab eklenmesi durumunda hangi hastaların fayda göreceğini tahmin etmek için prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Anjiojenezin multifaktöriyel kompleks mekanizması nedeniyle prognostik faktörleri belirlemek güçtür. Bu çalışmada Neuropilin-1, semaforin 3A ve VEGF-A düzeylerinin metastatik kolorektal kanserli hastalarda bevacizumab tedavisi için prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda hastaların 18(%49) tanesi FOLFOX+ bevacizumab, 15(%40) tanesi FOLFİRİ+ bevacizumab, 2(%5) tanesi XELOX+ bevacizumab ve 1(%3) tanesi kapesitabin+ bevacizumab tedavisi aldı.

Ülkemizde Mentş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 61(± 13) ve vakaların % 35'i kadın %65'i erkekti. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 62(± 21) hastaların % 51'i kadın % 49'u erkekti. Hastalarda tümör %21'i sağ, %79 sol lokalizasyonluydu. Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu(Keskin 2010). Bizim çalışmamızda da tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak vücut kitle indeksi ile genel sağkalım arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Tanı anında hastaların 26(%70) tanesinde karaciğer, 11(%30) tanesinde akciğer, 8(%21) tanesinde periton, 3(%8) tanesinde kemik, 2(%5) tanesinde beyin, 1(%3) tanesinde cilt, 1(%3) tanesinde vajen, 1(%3) tanesinde mediasten, 1(%3) tanesinde dalak metastazı mevcuttu. Stoeltzing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer kolorektal kanser

metastazının en sık geliştiği ve önemli olduğu bölge olarak bulunmuştur(Stoeltzing 2003). Bizim çalışmamızda da benzer olarak karaciğer en sık metastaz bölgesi olarak tespit edildi. Karaciğer metastazı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulundu($p=0.024$). Bu sonuç karaciğer metastazının daha iyi yönetildiği anlamını çıkartmaktadır.

Bicknell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bevacizumab tedavisi altında hastalarda en sık gelişen yan etki hipertansiyon olarak belirtilmiştir(Bicknell 2006). Bizim çalışmamızda da hastaların 6(%16) tanesinde hipertansiyon, 7(%19) tanesinde proteinüri, 4(%11) tanesinde ishal, 1(%3) tanesinde perforasyon, 2 (%5) tanesinde kanama, 4(%11) tanesinde tromboz, 19(%51) tanesinde nötropeni, 5(%14) tanesinde trombositopeni, 16(%43) tanesinde anemi, 4(%11) tanesinde febril nötropeni gelişti.

Andreatos ve arkadaşlarının yaptığı 266 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde KRAS mutasyonu olan metastatik KRK'li hastalarda olmayanlara göre progresyonsuz ve genel sağkalımda daha kötü sonuçlar olduğu tespit edilmiştir. Foltran ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KRAS mutasyonu olan KRK'li hastalarda genel sağkalımda daha kötü sonuçlar tespit edilmiştir. Xu ve arkadaşlarının çalışmasında hem tümör hemde plazma örneklerinden KRAS mutasyonu araştırılmış ve hem tümör dokusunda hem de plazmadaki KRAS mutasyonları, kötü sonuçlar için güçlü bir prognostik belirteç olduğu sonucu tespit edildi. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak KRAS mutasyon varlığı genel sağkalım için negatif prognostik belirteç olarak yorumlandı.

Tsai ve arkadaşlarının, metastatik kolorektal kanseri olan bevacizumab ile kombine edilmiş 5-florourasil (5-FU) ve irinotekan (FOLFIRI rejimi) tedavisi almış 57 hastada immünohistokimya ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası VEGF ekspresyonunu karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda periterapötik ve tedavi sonrası, VEGF ekspresyonlarının azalması tedaviye yanıtın ve 6 aylık progresyonsuz sağkalımın anlamlı prediktörleriydi(Tsai 2015). Öte yandan Jubb ve arkadaşlarının, irinotekan ve 5-FU'luk bevacizumab içeren veya içermeyen bir faz III çalışmasına kayıtlı olan 813 hastanın 312 doku örneğini değerlendirdi. In situ hibridizasyon ile tahlil edilen epitelyal ve stromal VEGF seviyeleri, tedavi sonuçlarının öngörüsünde anlamlı bulunmamıştır(Jubb 2006). Duda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, plazmada VEGF, PIGF ve çözümlü VEGFR-1'i bevacizumab kombinasyon tedavisi alan hastalarda değerlendirdi ve VEGFR-1'in neoadjuvan bevacizumab bazlı kemoterapiye yanıtı ve toksisiteyi öngörebileceği değerlendirildi.(Duda 2010). Prognostik ve prediktif biyobelirteçler olarak bazal VEGF ve çözümlü VEGFR-2 düzeylerinin (sVEGFR-2)

önemi, deneysel bir anjiyogenez inhibitörü olan kediranib'in metastatik kolorektal kanserdeki rolünü değerlendiren iki faz III çalışmasında değerlendirildi ve yüksek bazal VEGF daha kötü bir progresyonsuz ve total sağkalım ile ilişkiliydi(Hoff 2012). Kara ve arkadaşları çalışmalarında VEGF ekspresyonu ile bevacizumab yanıtı arasında herhangi bir korelasyon olmadığını ancak VEGF'nin negatif ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark buldu. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan bir Faz II / III çalışmasında, yüksek VEGF seviyelerine sahip hastalarda, bevacizumab artı kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sadece kemoterapiyle tedavi edilenlere göre yanıt verme olasılıkları daha yüksekti, ancak bu, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktif değildi(Dowlati 2008). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak VEGF-A düzeyleri ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ay VEGF-A düzeyleri arasında da anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Hansel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek düzeyde NRP1 eksprese eden kolorektal kanserli hastalarda, NRP1'in düşük seviyede eksprese eden tümörlere kıyasla, lenf nodu veya karaciğer metastazı insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi(Hansel 2004). Ben ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek NRP1 eksprese eden tümörlü hastalar için hayatta kalma süresi, düşük NRP1 eksprese edenlere göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur(Ben 2014). Kamiya ve arkadaşları 54 kolon kanserli hastada yaptıkları çalışmada NRP1 eksprese edenlerde daha kötü prognoz tespit edilmiştir(Kamiya 2006). Parikh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bevasizumab tedavisi sırasında NRP1'deki artışın, NRP1 insan kolorektal karsinomlarında tümör büyümesini ve anjiyogenezi desteklediği için olabilir sonucuna varmışlardır(Parikh 2004). Pan ve arkadaşları da NRP1 ve VEGF blokajının, tümör büyümesini birbirine katkıda bulunarak inhibe ettiği gösterilmiştir(Pan 2007). Lei ve arkadaşlarının çalışması VEGF blokajının, anti-VEGF tedavisinin iyileştirilmesi için potansiyel hedefler olarak değerlendirilmesi gereken inflamatuvar yolları ve NRP1'i düzenlediğini göstermektedir(Lei 2009). Kolorektal karsinom dokularında yüksek NRP1 boyanması seviyeleri, tümör proliferasyonu ve anjiyogenezinde artış ve apoptosiste azalmaya neden olur. Bu nedenle, ileri düzey kolorektal karsinomlu hastalarda yüksek düzey NRP1 boyanması karaciğer ve / veya lenf nodu metastazı ve prognoz ile ilişkilidir ve ileri derecede prognostik bir gösterge olabilir. NRP1 ekspresyonunun belirlenmesi, cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi veya agresif takip gibi ilave tedaviye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir sonucu çıkmıştır(Takehiko

2006). Bizim çalışmamızda NRP1 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu örneklemin küçük olması nedeniyle olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Sema3A'nın anjiyogenezi düzenleyen, tümör büyümesini inhibe eden ve tümör hipoksisini azaltarak tümör vaskülaritesini normalleştiren endojen anjiyojenik bir inhibitör olabileceğini göstermiştir(Maione 2009). Sınıf 3 Semaforinlerin yanı sıra, sınıf 4 semaforinler de anjiyogenezi düzenler. Hem in vitro hem de in vivo Semaforin 4D, PlexinB1 aracılığıyla anjiyogenezi düzenler(Basile 2005). Semaforin 4D'nin aksine, semaforin 4A PlexinD1'e bağlanarak Rac ve integrin bağımlı hücre adezyonunun VEGF aracılı aktivasyonunu baskılayarak endotelial hücre migrasyonunu ve in vivo anjiyogenezi inhibe eder(Toyofuku 2007). Sema4A, makrofajlarda VEGF-A geninin transkripsiyonunu spesifik olarak aktive eder. VEGF-A, doku remodeling, anjiyogenezi ve tümör progresyonunda iyi bilinen bir role sahip aktive makrofajların bir markıdır. Tümör anjiyogenezi arttıran ve kanser progresyonunu indükleyen tümör ilişkili makrofajların, aktive makrofajlarla pek çok ortak özelliği olduğu yaygın bir şekilde tarif edilmiştir(Mantovani 2009). Transgenik fare modellerinde deri ve serviks kanserlerinde matriks metalloproteinaz-9 eksprese eden tümörle ilişkili makrofajların, anjiyogenik anahtar ve tümör progresyonunu, hücre dışı matristen VEGF-A'yı serbest bırakarak tetiklediği gösterilmiştir(Maione 2009). Liu ve arkadaşlarının prostat kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada SEMA 3A düzeyi yüksek olanlarda daha sık kemik metastazı tespit edilmiş ve SEMA 3A osteoblastik lezyonlar için bir tedavi hedefi olarak gösterilmiştir(Liu 2015). Hu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SEMA 3A'nın aşırı ekspresyonu hepatoselüler kanserde küratif rezeksiyon sonrasında bile kötü prognostik belirteç olarak bildirilmiştir(Hu 2016). Li ve arkadaşlarının hepatoselüler kanserli hastalarda yaptıkları çalışmanın sonucunda, SEMA3A'nın, gelsolin benzeri başlık proteini, galektin-3, enolaz 2 ve epitelial hücre adezyon molekülü ekspresyonunu destekleyerek hepatoselüler kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu arttırdığını ortaya koymuştur(Li 2017). Tang ve arkadaşları gastrik kanserli vakalarda tümör dokusu ve tümöral olmayan dokularda SEMA 3A düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında SEMA 3A'nın düşük ekspresyonu, mide kanseri hastaları için kötü prognozla anlamlı korelasyon gösterdi(Tang 2014). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glioblastomalı fare modellerinde SEMA 3A'nın nötralizasyonu ile tümör hücre migrasyonu ve proliferasyonunda önemli ölçüde azalma olmuştur(Lee 2017). Vadasz ve arkadaşlarının çalışmasında mesane kanserli hastaların histopatolojik incelemede SEMA 3A düzeyi yüksek olanların tümör greydi daha yüksek bulundu(Vadasz 2017).Müller ve arkadaşlarının pankreas

kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada SEMA 3A düzeyi uzak metastaz olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve SEMA 3A düzeyi yüksek olanlarda sağkalım oranları daha kötü bulunmuştur(Müller 2007). Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda VEGF-165 ve Sema3A'nın insan kolorektal kanser hücrelerinde ortak ve farklı sinyal yollarını indükleyerek proinvaziv ajanlar olarak işlev gördüğü bildirilmiştir(Nguyen 2006). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tanı anında SEMA3A düzeyi düşük olanlarda sağkalım oranı daha iyi olarak tespit edilmiştir. Lepelletier ve arkadaşlarının çalışmasında T hücre kültürüne SEMA 3A eklenmesiyle T hücre proliferasyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir(Lepelletier 2006). Catalano ve arkadaşlarının SEMA 3A'nın kanser immünitesi üzerine etkilerini incelediği çalışmanın sonucunda, tümör kaynaklı SEMA 3A'nın T hücresi aktivasyonunu inhibe ettiği ve tümör mikroçevresindeki T hücre disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir(Catalano 2006). Sema 3A değeri, yüksek olanlarda tümör morfolojisinin daha agresif olmasının ve kötü prognozun sebebi T hücre inhibisyonu olabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak SEMA 3A düzeylerinin bevacizumab tedavi yanıtını belirlemedeki rolünü inceleyen daha geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Sonuç

1. Metastatik KRK'li hastalarda en sık metastaz bölgesi karaciğer olarak tespit edildi. Karaciğer metastazlı KRK'li hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun olarak tespit edildi.
2. Metastatik KRK'li hastalarda tanı anında VEGF-A ve SEMA3A düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
3. Metastatik KRK'li hastalarda tanı anında SEMA3A düzeyi düşük olanlarda genel sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edildi.
4. Metastatik KRK'li hastalarda VEGF-A düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.
5. Metastatik KRK'li hastalarda neuropilin-1 ekspresyon düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

7. Kaynaklar

- Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):216-24.
- Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, Sasaki K, Gani F, et al. From bench to bedside: Clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis. *Surg Oncol.* 2016 Sep;25(3):332-8
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343.
- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109.
- Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001.
- Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992;326(10):658.
- Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. SIGGAR investigators *Lancet.* 2013;381(9873):1194. Epub 2013 Feb 14.
- Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):37-45. Epub 2011 May 26.
- Basile J, T. Afkhami, and J. S. Gutkind. Semaphorin 4D/plexin-B1 induces endothelial cell migration through the activation of PYK2, Src, and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25: 6889–6898.
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):65.
- Belal Chaudhary, Eyad Elkord et al. Neuropilin 1: function and therapeutic potential cancer. *Cancer Immunol* (2014) 63:81-99.

- Bella F, Minicozzi P, Giacomini A, Crocetti E, Federico M, Ponz de Leon M, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Aug;139(8):1303-10. Epub 2013 Apr 30.
- Ben Q, Zheng J, Fei J, An W, Li p, Li z, Yuan Y : High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 43 : 744-749, 2014
- Benckert C, Jonas S, Cramer T, Von Marschall Z, Schäfer G, Peters M, et al. Transforming growth factor beta 1 stimulates vascular endothelial growth factor gene transcription in human cholangiocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 2003;63(5):1083.
- Bicknell R. Targeting angiogenesis with monoclonal antibodies. *Ann Oncol*.2006;17;176-8
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361(9368):1496.
- Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis.*JAMA*. 2008;300(23):2765.
- Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, Arber N, Kraus S The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(17):3680-5. Epub 2013 Jul 26.
- Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548.
- Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):2970.
- Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*. 1995;46:371.
- Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment.*Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar;13(1):31-8.
- Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(5):637.

- Can Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian task force on preventive health care. *Fam Physician*. 2001 Sep;47:1811-3, 1815.
- Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(2):243.
- Catalano A, Caprari P, Moretti S, Faronato M, Tamagnone L, Procopio A. Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3321-9.
- Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(6):366.
- Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6):e20456.
- Chan AO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DC, Tong T, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA*. 2007;298(12):1412.
- Chan AT, Giovannucci EL Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029.
- Chang GJ, Hu CY, Eng C, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5938.
- Choi SW, Mason JB Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000;130(2):129.
- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827.
- Claudia Meda, Fabiola Molla, Maria De Pizzol, Donatella Regano, Federica Maione, Stefania Capano, et al. Semaphorin 4A Exerts a Proangiogenic Effect by Enhancing Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression in Macrophages. *J Immunol* 2012; 188:4081-4092.
- Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):677.
- Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):614.

- De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeftang S, Ruiter R, van Eijck CH Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Oct;100(11):1421-9.
- Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM, Campbell PT Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*. 2012;30(1):53.
- Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer*. 2016 Apr;122(8):1254-60. Epub 2016 Feb 25.
- Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study *Cancer*. 2012;118(14):3636.
- Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab—an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 14: 1407–1412.
- Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al: Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)*. 2008 Sep;87(5):259-63
- Duda DG, Willett CG, Ancukiewicz M, et al. Plasma soluble VEGFR-1 is a potential dual biomarker of response and toxicity for bevacizumab with chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):577–583.
- Eddy DM Screening for colorectal cancer *Ann Intern Med*. 1990;113(5):373.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228.
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958-72. Epub 2011 Feb 9.
- Fischer, C., Mazzone, M., Jonckx, B. and Carmeliet, P.(2008) FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer* 8:942–956.

- Foltran L, De Maglio G, Pella N, Ermacora P, Aprile G, Masiero E, et al. Prognostic role of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancer. *Future Oncol.* 2015;11(4):629-40
- Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2008;57(11):1545.
- Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1152.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med.* 1999;340(3):169.
- Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med.* 2001;40(10):987.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25: 1539-1544, 2007.
- Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1760.
- Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1995;6(2):164.
- Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ.* 2010;341:c4444.
- Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2005;93(4):399.
- Hansel DE, Wilents RE, Yeo CJ, Schulick RD, Montgomery E, Maitra A. Expression of neuropilin-1 in high-grade dysplasia, invasive cancer, and metastases of the human gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 25 : 347-356, 2004
- Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer.* 2002;43(2):152.
- Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al: Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):757.

- Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3596–3603.
- Hu ZQ, Zhou SL, Zhou ZJ, Luo CB, Chen EB, Zhan H et al. Overexpression of semaphorin 3A promotes tumor progression and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Oncotarget.* 2016 Aug 9;7(32):51733-51746
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 3502-3508, 2005.
- Imperiale TF, Ransohoff DF Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):703.
- Jain RK Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005;307(5706):58.
- Jain RK, Munn LL Vascular normalization as a rationale for combining chemotherapy with antiangiogenesis agents *Principles and Practice of Oncology Updates.* 2007; 21:1.
- Jänne PA, Mayer RJ Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1960.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277.
- Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al.. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.*
- Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(2):217–227.
- Kara O , Duman BB , Kara B , Erdogan S , Parsak CK , Sakman G Analysis of PTEN, VEGF, HER2 and P53 Status in Determining Colorectal Cancer Benefit from Bevacizumab Therapy *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 13, 2012*
- Kedika R, Patel M, Pena Sahdala HN, Mahgoub A, Cipher D, Siddiqui AA Long-term use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with decreased incidence of advanced adenomatous colon polyps. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Feb;45(2):e12-6.

- Keskin M. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda serum VEGF ve basic FGF düzeylerinin hastaların tedaviye yanıt ve progresyonsuz sağkalımlarını belirlemedeki değeri: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi;2010
- Kim YI, Mason JB Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev.* 1996;54(9):259.
- Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al: Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1471.
- Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, et al: Women's Health Initiative Investigators Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684.
- Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Oct;102(4):881-90. Epub 2015 Aug 12.
- Lagergren J, Ye W, Ekblom A Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology.* 2001;121(3):542.
- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA.* 2005;293(1):86.
- Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer.* 2005;92(9):1803.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794.
- Lee J, Shin YJ, Lee K, Cho HJ, Sa JK, Lee SY Anti-SEMA3A Antibody: A Novel Therapeutic Agent to Suppress GBM Tumor Growth. *Cancer Res Treat.* 2017 315
- Lee JE, Chan AT Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology.* 2011;141(1):16.
- Lee BY, Sonnenberg A Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun;173(12):1148-50.
- Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Smith-Warner SA, Wu K, Ma J, Giovannucci E Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):817.
- Lei Xu, Dan G. Duda, Emmanuelle di Tomaso, Marek Ancukiewicz, Daniel C. Chung, Gregory Y. Lauwers, Direct Evidence that Bevacizumab, an Anti-VEGF

- Antibody, Up-regulates SDF1A, CXCR4, CXCL6, and Neuropilin 1 in Tumors from Patients with Rectal Cancer. *Cancer Res* 2009;69(20):7905–10
- Lepelletier Y, Moura IC, Hadj-Slimane R, Renand A, Fiorentino S, Baude C et al. Immunosuppressive role of semaphorin-3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization. *Eur. J. Immunol.* 2006. 36: 1782–1793
- Li X, Chen Q, Yin D, Shi S, Yu L, Zhou S, et al. Novel role of semaphorin 3A in the growth and progression of hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2017 Jun;37(6):3313-3320
- Lin JH, Giovannucci E Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far?. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1746.
- Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2012 Jan;130(2):419-30. Epub 2011 Apr 25.
- Liu F, Shen W, Qiu H, Hu X, Zhang C, Chu T. Prostate cancer cells induce osteoblastic differentiation via semaphorin 3A. *Prostate.* 2015 Mar 1;75(4):370-80
- Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, Gao C A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(8):e103910. Epub 2014 Aug 8.
- Levy NS, Chung S, Furneaux H, Levy AP Hypoxic stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the RNA-binding protein HuR. *J Biol Chem.* 1998;273(11):6417.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al: ASCO ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5313. Epub 2006 Oct 23.
- Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR, ukCAP Trial Group Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008;134(1):29.
- Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, 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):620.
- MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al, Australian Polyp Prevention Project Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(23):1760.
- Macrae FA, St John DJ Relationship between patterns of bleeding and Hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology.* 1982;82(5 Pt 1):891.

- Maione, F., F. Molla, C. Meda, R. Latini, L. Zentilin, M. Giacca, et al.: Semaphorin 3A is an endogenous angiogenesis inhibitor that blocks tumor growth and normalizes tumor vasculature in transgenic mouse models. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 3356–3372.
- Mamazza J, Gordon PH The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(6):558.
- Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al: Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2610.
- Mantovani, A., A. Sica, P. Allavena, C. Garlanda, and M. Locati. Tumor-associated macrophages and the related myeloid-derived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation. *Hum. Immunol.* 2009;70: 325–330.
- Menteş BB, Ege B, Üner A, Ünsal D, Yüksel O, Bostancı D, et al. Kolorektal kanserlerin tedavi sonuçları: Tek Merkezli 200 vakalık seri. *Gazi Tıp Dergisi,* 2007; 18:3; 97-103
- Miles D, Harbeck N, Escudier B, Hurwitz H, Saltz L, Van Cutsem E, et al: Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):83. Epub 2010 Nov 22.
- Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al.; On behalf of the CAPP2 Investigators Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1242-1249. Epub 2012 Nov 7.
- Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al: Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Mar;15(1):67-73. Epub 2015 Jul 29.
- Morak M, Laner A, Bacher U, Keiling C, Holinski-Feder E MUTYH-associated polyposis - variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic MUTYH mutations and report on novel mutations. *Clin Genet.* 2010 Oct;78(4):353-63.
- Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011 Oct;35(5):442-7. Epub 2011 Apr 5.
- Müller M, Giese N, Swiercz J, Ceyhan G, Esposito I, Hinz U, et al. Association of axon guidance factor Semaphorin 3A with poor outcome in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer.* 2007:121,2421-2433
- Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(8):667.

- Neufeld G, Kessler O The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):632.
- Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, Head RJ Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr*. 2007;137(10):2264.
- Nguyen QD¹, Rodrigues S, Rodrigue CM, Rivat C, Grijelmo C, Bruyneel E, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-165 and semaphorin 3A-mediated cellular invasion and tumor growth by the VEGF signaling inhibitor ZD4190 in human colon cancer cells and xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2006 Aug;5(8):2070-7.
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420.
- Orlich MJ, Singh PN, SabatéJ, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al: Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):767-76.
- Pan Q, Chantry Y, Wu Y, et al. Neuropilin-1 binds to VEGF121 and regulates endothelial cell migration and sprouting. *J Biol Chem* 2007;282:24049–56
- Panwalker AP Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis*. 1988;10(2):347.
- Parikh AA, Fan F, Liu WB, et al. Neuropilin-1 in human colon cancer: expression, regulation, and role in induction of angiogenesis. *Am J Pathol* 2004;164:2139–51.
- Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al: Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2043.
- Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al: Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60(7):950.
- Passardi A, O. Nanni , D. Tassinari , D. Turci , L. Cavanna , A. Fontana et al. Effectiveness of bevacizumab added to Standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Annals of Oncology* 26: 1201–1207, 2015
- Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003;361(9368):1491.
- Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al: Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer*. 2014 Jan;110(2):530-4. Epub 2013 Nov 28.

- Polissar L, Sim D, Francis A Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 1981;24(5):364.
- Power AM, Talley NJ, Ford AC Association between constipation and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):894-903. Epub 2013 Mar 12.
- Pugh CW, Ratcliffe PJ Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*. 2003;9(6):677.
- Ravindranath N, Wion D, Brachet P, Djakiew D Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl*. 2001;22(3):432.
- Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1146.
- Ries L, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998
- Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9759):31.
- Rutter MD Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46 Suppl 1:1-5. Epub 2010 Aug 27.
- Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al: Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1996;156(18):2085.
- Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih , Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595.
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al: Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):872. Epub 2009 Jan 5.
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):102.
- Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al: CONCeRN Study Investigators Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2061.

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A Cancer statistics, 2016 CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7.
- Singh H, Nugent Z, Demers A, Czaykowski PM, Mahmud SM Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. J Clin Oncol. 2013 Jun;31(16):2010-5. Epub 2013 Apr 8.
- Singh H, Nugent Z, Demers A, Mahmud S, Bernstein C Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer: a population-based nested case-control study. Cancer. 2012;118(5):1236.
- Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al: Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. JAMA. 2008;299(9):1027.
- Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. Cell. 1998;92(6):735.
- Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, et al: Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32(23):2430.
- Stewart M, Macrae FA, Williams CB Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. Br J Surg. 1982;69(7):414.
- Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Parikh A, Ahmad SA, Yung YD, et al. Angiogenesis and anti angiogenic therapy of colon cancer liver metastasis. Ann Surg Oncol. 2003;10:722-33
- Takahashi T, Nakamura F, Jin Z, Kalb RG, Strittmatter SM. Semaphorins A and E act as antagonists of neuropilin-1 and agonists of neuropilin-2 receptors. Nat Neurosci 1998;1:487-93.
- Takashi K, Tsutomu K, Yoshiyuki A, Masatake N, Noboru O, Noriyuki M, Yasuhisa O et al. The preserved expression of neuropilin (NRP) 1 contributes to a better prognosis in colon cancer. ONCOLOGY REPORTS 15: 369-373, 2006
- Takehiko O, Yasuhiko K, Shinji T, Morihisa A, Masaharu Y, Kazuaki C. Neuropilin-1 is involved in regulation of apoptosis and migration of human colon cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 29: 105-116, 2006
- Tang C, Gao X, Liu H, Jiang T, Zhai X. Decreased expression of SEMA3A is associated with poor prognosis in gastric carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jul 15;7(8):4782-94
- Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Sita A, Tagliacozzo S Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? Surg Today. 1996;26(2):101-4.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87.

- Toyofuku, T., M. Yabuki, J. Kamei, M. Kamei, N. Makino, A. Kumanogoh, and M. Hori. Semaphorin-4A, an activator for T-cell-mediated immunity, suppresses angiogenesis via Plexin-D1. *EMBO J.* 2007;26: 1373–1384.
- Tsai HL, Lin CH, Huang CW, et al. Decreased peritherapeutic VEGF expression could be a predictor of responsiveness to first-line FOLFIRI plus bevacizumab in mCRC patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1900–1910.
- Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer.* 2014 Jan;120(1):35-42. Epub 2013 Oct 21.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696.
- Vadasz Z, Rubinstein J, Bajer J, Sheffer H, Halachmi S. Overexpression of semaphorin 3A in patients with urothelial cancer. *Urologic Oncology.* 2018:16-166.
- Veikkola T, Alitalo K VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(3):211.
- Vestergaard P Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011 Dec;89(6):434-41. Epub 2011 Oct 16.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al: Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(6):551.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2140.
- Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;
- Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al: Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):380.
- Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al: Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004;10(2):145. Epub 2004 Jan 25.
- Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC Anti-cancer effects of butyrate: use of microarray technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):107.

Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol.*2011;106(11).



