



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİMDALI**

**POSTOPERATİF KONKOMİTAN KEMORADYOTERAPİ İLE
TEDAVİ EDİLEN EVRE II -III REKTUM KANSERLİ
OLGULARDA NUCLEAR FACTOR KAPPA B VE CD9/
MOTİLİTY RELEATED PROTEİN-1'İN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KAPLAN

KAYSERİ 2010



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİMDALI**

**POSTOPERATİF KONKOMİTAN KEMORADYOTERAPİ İLE
TEDAVİ EDİLEN EVRE II -III REKTUM KANSERLİ
OLGULARDA NUCLEAR FACTOR KAPPA B VE CD9/
MOTİLİTY RELEATED PROTEİN-1'İN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KAPLAN

**Danışman
Doç.Dr. Serdar SOYUER**

KAYSERİ 2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada ve uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta tez danışmanım Doç.Dr. Serdar SOYUER'e, Radyasyon Onkoljisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç.Dr. Oğuz Galip YILDIZ'a, Yrd. Doç.Dr. Okan Orhan'a, Uz. Dr. Celalettin EROĞLU'na, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Işın Soyuer'e ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda görev alan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, her konuda bana yardımcı olan sevgili eşime, oyun oynama saatlerinden feragat ederek babasına bu tezi hazırlama fırsatı veren değerli çocuklarım İrem Sude ve Ömer Utku'ya, bana desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rektum Kanseri.....	3
2.1.1 Kolorektal Karsinoma İnsidansı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Rektumun Anatomisi	4
2.1.3. Kolorektal Karsinoma Etyolojisi.....	5
2.1.4. Kolorektal Karsinomların Patolojik Sınıflaması.....	6
2.1.5. Kolorektal Kanselerde Evreleme:	7
2.1.6. Kolorektal Kanselerin Tedavisi	9
2.1.7. Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörler:	17
2.2 NFKB ve CD9 Hakkında Genel Bilgiler:	18
2.2.1 CD9 Hakkında Bilgiler:	18
2.2.2 NFKB Hakkında Bilgiler	19
3. MATERYEL METOD.....	21
3.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi.....	21
3.2. İmmunohistokimyasal Boyama:.....	22
3.2.1. CD9(MRP-1)'in İmmunohistokimyasal Boyanması:	22
3.2.2. NFKB'nin İmmunohistokimyasal Boyanması:.....	23
3.2.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme:	23
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	35
KAYNAKÇA.....	40
TEZ ONAY SAYFASI	51

KISALTMALAR

5-FU	: 5- Fluorouracil
°C	: Santigrat Derece
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committe on Cancer
AP	: Anterior-Posterior
APC	: Adenomatoz Poliposis Cancer
APR	: Abdomino-Perineal Rezeksiyon
AR	: Anterior Rezeksiyon
ark.	: Arkadaşları
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CRM	: Sirkumferensiyel rezeksiyon sınırı
DCC	: Deleted in Colorectal Cancer
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DT	: Difteri Toksini
FA	: Folinik Asit
FAP	: Familyal Adenomatoz Poliposis
Go	: Dinlenme fazı
GITSG	: Gastrointestinal Tümör Study Group
GSK	: Genel Sağkalım
Gy	: Gray
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
IKB	: Nükleer faktör inhibitörü kappa B
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi

LAR	: Low Anterior Rezeksiyon
LEV	: Levamizol
LİNAC	: Lineer Hızlandırıcı
LN	: Lenf Nodu
MeCCNU	: Semustin
MCC	: Mutated Colorektal Cancer
MRP-1	: Motility Releated Protein-1
MV	: Milyon volt
NCCN	: Ulusal Yaygın Kanser Ağı
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
NFKB:	: Nuklear Protein Kapa B
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
PA	: Posterior- Anterior
ProHB-EGF	: Pro Heparin Bağımlı Epidermal Büyüme Faktörü
RT	: Radyoterapi
TK	: Total Kolektomi
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TM4SF	: Transmembran 4 Super Family

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: TNM Evreleme Sistemi	8
Tablo 2: Rektum Kanserinde Evreleme	9
Tablo 3: Olguların Genel Özellikleri	26
Tablo 4: Olguların NFKB yönünde dağılımları	27
Tablo 5: Olguların CD9 yönünde dağılımları	28
Tablo 6: Olguların sağkalım tablosu	29
Tablo 7: Olguların uzak metastaz tablosu	29
Tablo 8: Olguların immunohistokimyasal olarak dağılımları	30
Tablo 9: CD9 ve NFKB Pozitif ve Negatif Olguların Sağkalımlarının Karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Rektumun Lenfatik Zinciri ve Duvar Yapısı.....	5
Şekil 2: Anterior Rezeksiyon.....	11
Şekil 3: Low Anterior Rezeksiyon	11
Şekil 4: Abdominoperineal Rezeksiyon (Miles Operasyonu)	12
Şekil 5: Işınlanan Alanların Simulasyon Filmi; AP/PA ve Lateral Alanlar	15
Şekil 6: RT Ön Alan (AR ve APR için)	16
Şekil 7: RT Lateral Alan (AR ve APR için).....	16
Şekil 8: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalısız Sağkalım Eğrileri.....	31
Şekil 9: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri	31
Şekil 10: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri	32
Şekil 11: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalısız Sağkalım Eğrileri	33
Şekil 12: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri.....	33
Şekil 13: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri.....	34

RESİM LİSTESİ

Resim 1: CD9'un pozitif boyanması	22
Resim 2: NFKB'nin pozitif boyanması.....	23

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; postoperatif kemoradyoterapi uygulanan evre II-III rektum kanserli hastalarda, NFKB ve CD9 (MRP-1) proteinlerinin prognostik önemi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2003 – Nisan 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesinde rektum kanseri tanısı ile tümör yatağına ve pelvik lenf nodlarına 50.4 Gy (1.8Gy/gün, 28 fraksiyon) radyoterapi ve 5FU temelli kemoterapi uygulanan 45 hastanın, parafin bloklanmış doku örneklerinden alınan 5µm'lik kesitlere CD9 ve NFKB ile immunohistokimyasal boyama uygulandı. CD9 ve NFKB pozitifliğinin yerel-bölgesel yineleme, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma etkileri incelendi. İstatiksel analizler SPSS 15,0 paket programı ile yapıldı.

Bulgular: CD9 pozitif hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranlar sırasıyla %65, %90 ve %82 idi. CD9 negatif gurubun 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranlar sırasıyla %48, %66 ve %46 bulundu. Beş yıllık lokal kontrol bakımından CD9 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.026$). Ancak, CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.223$, $p = 0.205$).

NFKB pozitif hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %60, %84 ve %70 idi. NFKB negatif gurubun 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranlar sırasıyla %56, %75 ve %76 bulundu. NFKB pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p = 0.794$, $p = 0.362$ ve $p = 0.805$).

Sonuç: CD9 pozitifliğinin rektum kanserli olgularımızda yerel-bölgesel yineleme açısından prognostik önemi olabileceği düşünüldü. CD9'un pozitif veya negatif olmasının 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım açısından rektum kanserli olgularda prognostik önemi gösterilemedi.

NFKB pozitif veya negatif olmasının rektum kanserli olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım açısından prognostik önemi gösterilemedi.

SUMMARY

Purpose: The aim of this study is to investigate the prognostic significance of NF κ B and CD9(MRP-1) proteins in stage II-III patients with rectum cancer threatened by surgery and adjuvant chemoradiotherapy.

Materials and Methods: Between May 2003 - April 2008, immunohistochemical staining with CD9 and NF κ B implemented to 5 μ m-sections taken from paraffin blocked cambium samples of 45 patients who were treated concurrent 5FU based chemotherapy and 50.4 Gy (1.8 Gy/d, 28 fx) radiotherapy to tumour beds and pelvic lymph nodes, with rectal cancer, in Erciyes University Medical Faculty Kemal Dedeman Oncology Hospital.

Results: Five-year disease-free survival (DFS), local control (LC) and overall survival (OS) rates for patients with CD9-positive were %65, %90 and %82 respectively. 5-year DFS, LC and OS rates for CD9-negative group were found as %48, %66 and %46 respectively. A statistically significant correlation was found in the CD9-positive group in terms of 5-year LC ($p = 0.026$). However, a statistically significant correlation was not determined in CD9 positive and negative groups in terms of 5-year DFS and OS ($p = 0.223$, $p = 0.205$).

Five-year DFS, LC and OS rates for patients with NF κ B-positive were in turn %60, %84 and %70. Five-year disease-free survival, local control and overall survival rates for group with NF κ B-negative were found out as %56, %75 and %76 respectively. A statistically significant correlation was not determined in NF κ B positive and negative groups in terms of 5-year DFS, OS and LC ($p = 0.794$, $p = 0.362$, $p = 0.805$ respectively).

Result: Local-regional relapse (LRR) in CD9-positive patients was found lower than CD9-negative patients, and in terms of LRR it was determined that CD9 positivity should has prognostic significance in rectal cancer patients. But prognostic significance in rectal cancers patients could not be denoted whether CD9 is positive or negative, in terms of 5-year DFS and OS.

Prognostic significance in rectal cancer patients could not be denoted whether NF κ B is positive or negative, in terms of 5-year DFS, LC and OS.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm kanser olgularının yaklaşık %10'unu kolorektal kanserler oluşturmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık bir milyon kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve yaklaşık yılda beş yüzbin kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Tümör patogenezinin daha iyi anlaşılması, tıbbi ve cerrahi ilerlemeler ve tarama yöntemlerindeki ilerlemelerle hastaların sağkalım oranları artırılırsa da kolorektal kanserler; günümüzde halen önemli bir onkolojik problem olmaya devam etmektedir. Prognoz tümör rektumun distaline doğru yerleştikçe ve tümör evresi ilerledikçe daha kötüye gitmektedir. Evre II-III rektum kanserinde 5 yıllık sağkalım %33-70 arasında değişmektedir (1). Yalnız cerrahi ile tedavi edilen bu evredeki olgularda yüksek yerel-bölgesel yinleme oranları görülmektedir. Evre II-III rektum kanserlerinde yüksek lokal ve sistemik relaps nedeni ile adjuvant tedavilerin uygulanması hastalıksız ve genel sağkalımı artırmaktadır.

CD9 (MRP-1), transmembran 4 süper ailesinin bir üyesidir. Kromozom 12 (12p13)'te lokalizedir. Hücre büyümesi, adezyon ve motiliteden sorumludur (2). CD9 hematopoetik dokularda, trombositlerde, erken B hücrelerde, aktive T hücrelerde ve granülositlerde bulunur. Ayrıca, hematopoetik olmayan dokularda da eksprese edilmektedir. CD9'un maligniteyi suprese edici etkisi, kısmen hücre motilite inhibisyonu ve apoptozu indüklemesi ile oluşmaktadır (3).

NFkB ilk olarak 1986 yılında B hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak belirlendi. NFkB hücre büyümesi, diferansiyasyonu, apoptozisin regülasyonu, sitokin prodüksiyonu ve neoplastik transformasyondan sorumlu çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir (4,5).

Bu çalışmada, postoperatif kemoradyoterapi uygulanan evre II-III rektum kanserli olgularda CD9 ve NFkB pozitifliğinin genel ve hastalıksız sağkalım oranları ve lokal kontrol üzerine prognostik öneminin bulunup bulunmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rektum Kanseri

Kolorektal kanserler hem erkeklerde hem de kadınlarda oldukça sık görülen bir kanser türü olması nedeni ile önemli onkolojik sorunlardan biridir. Çevresel ve luminal multifaktöriyel etyolojiye sahip kolorektal kanserler, somatik ve herediter mutasyonların sebep olduğu “genetik bir hastalık” olarak tanımlanmaktadır (6). Kolorektal karsinomlar bir öncü lezyonu izlemeksizin gelişip 1 cm çapa gelmeden invaziv hale geçtiğinde “De-Novo tip” olarak adlandırılır. Hiperplazi, adenom ve karsinom gibi kademeli olarak geliştiği durumlarda ise “öncül lezyonu izleyen karsinom tipi” olarak tanımlanmaktadır.

2.1.1 Kolorektal Karsinoma İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Kolorektal kanserler endüstrileşmiş toplumlarda akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıklıkla görülür. Tüm kanserlerin %15’ini, gastrointestinal kanserlerin %75’ini oluştururlar (1). Genel olarak, kolorektal kanser oranı A.B.D.’de kadınlar ve erkekler dahil 100.000’de 14 olarak listenin üst kısmında yer almaktadır. Yeni Zelanda, Avustralya ve birçok Avrupa ülkesinde sık görülürken Asya ve Güney Amerika ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (7). Kolorektal kanserlerde tanı yaşı ortalama 62 olmakla birlikte risk yaşı 50-75 arası değişir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir (8). Kolon kanserinde genelde cins ve ırk faktörü dikkati çekmezken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenir (9). Ülkemizde kesin veriler olmamasına karşın, eldeki verilerle kolorektal karsinomaların tüm malign tümörler arasında kadınlarda 3. erkeklerde 8. sırayı aldığı belirlenmiştir (10,11).

2.1.2. Rektumun Anatomisi

Rektum 12- 15 cm, uzunluğunda sigmoid kolon ile anal kanal üst sınırı arasında yer alan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Anatomik olarak alt, orta ve üst segment olarak üç kısma ayrılır. Dentate çizgiden itibaren 5 cm bölüm alt segmenti, 5 – 10 cm orta segmenti ve 10 -15 cm üst segmenti oluşturur.

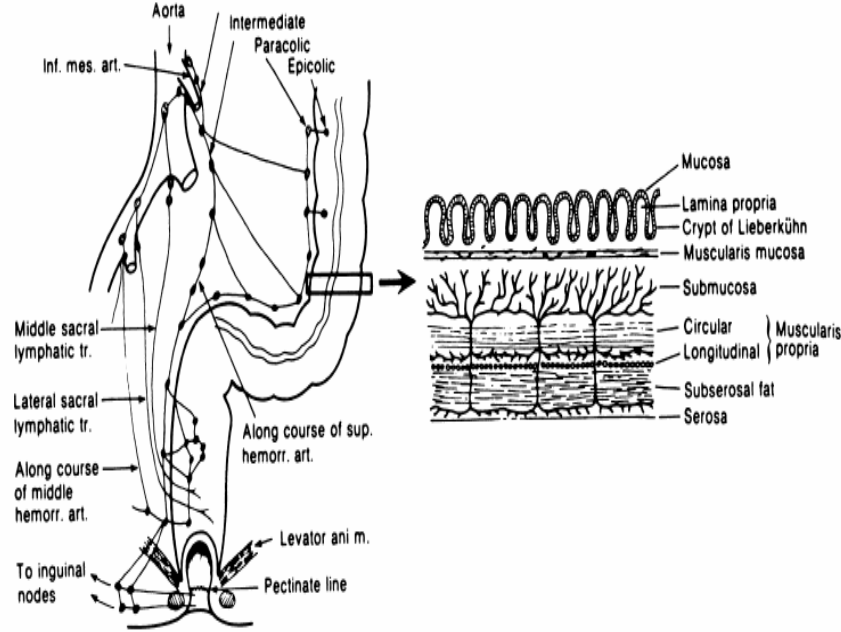
Rektum frontal ve sagittal planda eğrilikler gösterir. Başlangıcından itibaren aşağı inerken, sakrum ve koksiksin eğriliğini izleyerek fleksura sakralis adı verilen eğriliği yapar. Diafragma pelvisden geçerek canalis analis ile öne doğru devam eder. Anorektal bileşkede barsağın öne dışbükey olan eğriliğine fleksura perinealis denir. Anal kanal alt ucunu rektal muskuler tabaka üzerinde levatör ani kasının insersiosu oluşturmaktadır (12).

Rektumun komşulukları:

Rektum arkada 3. 4. ve 5. sakral vertabralar ve koksiks, superior rektal arter ve ven, priform kas, sakral pleksus, truncus sempaticus, koksigeal kas ve levatör ani ile komşuluk gösterir. Öndeki komşulukları erkek ve kadında farklıdır. Erkeklerde rektum mesanenin fundusu ve vesikula seminalisin üst bölümünden excavatio rectovesicalis ile ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise mesane ve vesiculoseminalisin alt bölümleri, ductus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın üst parçası, excavatio rectouterina ve içerisinde ileumun kıvrımları rektumun önünde yer alır. Periton kıvrımının altında ise rektum, önde vaginanın alt bölümü ve serviks ile komşuluk yapar. Ekstraperitoneal rektumun önünde Denonvilliers fasyası yer alır ki bu erkeklerde rektovezikal septum, kadınlarda rektovaginal septumdur. Rektum, mezorektum adı verilen yağ dokusu ile çevrilidir. Mezorektum lenf nodları, damarlar ve birkaç fibröz septa içerir ki, bu alan cerrahi bir yöntem olarak kullanılan total mezorektal eksizyon (TME) için sirkumferensiyel rezeksiyon sınırını (circumferential resection margin CRM) oluşturmaktadır. Rektum duvar katmanlarını içten dışa mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza oluşturmaktadır (Şekil 1).

Üst rektumun lenfatik yolları; süperior rektal damarları takip ederek inferior mezenterik lenf nodlarına, orta ve alt rektumun drenajı orta rektal damarlar boyunca devam eder ve internal iliak lenf nodlarına dökülür. Rektumun alt kısmı ve anal kanal üst kısmı, inferior rektal ve internal pudental kan damarlarına eşlik eder ve sonunda internal iliak

lenf nodlarına boşalırlar. Alt rektum kanserleri ve anal kanala uzanım gösteren tümörler yüzeyel inguinal lenf nodlarına metastaz yapabilirler (13).



Şekil 1: Rektumun Lenfatik Zinciri ve Duvar Yapısı

2.1.3. Kolorektal Karsinoma Etiyolojisi

Kolorektal karsinom patogeneğinde; kırmızı et ve yağ oranından zengin yüksek kalorili beslenmenin, antioksidan, antitümör, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Endojen ve eksojen karsinojenik etkenler, hatalı beslenmeye bağlı koruyucu maddelerin eksikliği mukoza epitel hücrelerinin regenerasyon direncinin ve mukus kalitesinin kaybına yol açmaktadır. Tüm bu faktörler barsak epiteli ile direkt temasta olan intraluminal mikrofloranın ve içeriğinin değişmesine, epitel hücre membranlarında yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olurlar (14,15).

Diyetteki yağ oranı ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir epidemiyolojik araştırmada, Anglosakson ülkeleri ile Japonya’da yapılan çalışmalarda diyetdeki yağ oranı ve distal kolon kanseri insidansı yönünden araştırılmıştır. Distal kolon kanseri insidansının yüksek olduğu Anglosakson ülkelerinde günlük kalorinin % 40-45’i doymuş ve doymamış yağlardan sağlanmaktadır. Distal kolon kanser insidansının düşük olduğu Japonya’da ise bu oran % 10- 15 olup çoğunluğu doymamış yağlardan esas olarak da balık yağından sağlanmaktadır (16).

Famlyal polipozis veya ailesel adenomu olanlarda kolorektal karsinom daha fazla gör÷lmektedir. Kolorektal karsinomların % 10 -15 ailesel olma eğilimi vardır. Moleküler genetik çalışmalar adenomanın karsinomaya dönüşümünde erken dönemde ras gen mutasyonu ve 5q kromozomunda allelik delesyon olduğunu göstermiştir. İlerlemiş tümörlerde ise 17q ve 18q kromozomlarında tümör supresör genlerin kaybı gösterilmiştir (17). Protoonkogen ras mutasyonunun kolon karsinomalarının %40-50'sinde olduğu bildirilmektedir (18). Ras geni 12. kromozomun üzerinde yer alır ve 21 kd'lık bir protein kodlar. Bu protein hücre membranından sitoplazmaya doğru sinyal üretiminde önemli bir rol oynar (19).

Kolon kanserinde ras geninden başka diğer onkogenlerdeki mutasyon oranları myc geninde %2, erb-b2 geninde %4, myb geninde %9 ve src geninde %6'dır (20).

Famlyal Adenömatöz Polipozis (FAP) sendromundan sorumlu *Adenomatöz Polipozis Cancer* (APC) geni bir tümör supresör genidir. Bir diğer süpresör gen de *Mutated Colorektal_Cancer* (MCC) genidir. MCC geni APC geni gibi 5. kromozomun üzerinde yer alır. Kolon kanserinde MCC gen mutasyonu %15 civarındadır (19).

Diğer bir tümör supresör gen p53 genidir. 17. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. p53 genindeki mutasyon ve delesyonlar kolorektal karsinomlar dışında birçok kanserde tespit edilmiştir. Kolorektal karsinomlarda da p53 mutasyonu sık gör÷lmektedir. Moleküler biyolojik olarak incelenen kolon kanserlerinin %75'inde bir p53 allel kaybı tespit edilmiştir (19, 21).

2.1.4. Kolorektal Karsinomların Patolojik Sınıflaması

-Adenokarsinom

- İyi diferansiye
- Orta diferansiye
- Kötü diferansiye

-Mucinöz adenokarsinom

-Taşlı yüzük hücreli karsinom (Linitis Plastika)

- Skiröz tip
- Lenfangiozis tip

-Skumöz diferansiasyon gösteren tip

- Adenoskumöz
- Pür skumöz

-Saydam hücre komponentli karsinom

-Bazaloid karsinom

-Koriokarsinamatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom

-Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom

-Nöroendokrin tümörler

- İyi diferansiye (Karsinoid Tümör)
- Nöroendokrin karsinom
- Küçük hücreli karsinom

2.1.5. Kolorektal Kanserlerde Evreleme:

Tümör invazyonunun prognostik önemi ilk kez 1930'da Chutbert Esquire Dukes tarafından ifade edilmiş olup, 1932'de yeniden gözden geçirilmiştir (22). Dukes rektal tümörlerin invazyon derinliğini A'dan C'ye sınıflandırılmıştır. Buna göre Evre A'da karsinom rektum duvarında sınırlıdır. Evre B'de perirektal dokulara uzanım vardır fakat lenf nodu metastazı yoktur. Evre C'de lenf nodu metastazı vardır. Dukes 1944'de bu klasifikasyonu modifiye etmiştir. Lenfatik invazyonun olduğu inferior mezenterik arterin bağlandığı düzeyde LN metastazı olmayan olguları C1, arter kökünde metastaz olan olguları C2 olarak adlandırmıştır. Klinikopatolojik modifiye Dukes sınıflamasına ilave edilen D katogorisi ise, omental implantasyon, peritoneal yayılım ve potansiyel cerrahi kürü engelleyecek alanlara yayılmış tümörü temsil etmektedir. Daha sonraları Dukes sınıflaması geliştirilerek tüm kolonu, dissemine metastazı, diferansiasyon, tümör morfolojisini ve histopatolojisini içeren subgruplara bölünmüştür (23-25).

Astler ve Coller 1954 yılında barsak duvarında tümör derinliğinin önemine dayanarak B ve C'yi iki alt gruba ayırarak Modifiye Astler Coller (MAC) sınıflamasını oluşturmuşlardır. B1 ve C1 'de kanser barsak duvarına sınırlı iken, B2 ve C2'de kanser barsak duvarını aşmıştır. Bu sistemde uzak metastaz bildirilmediğinden Turn-bull ve

ark. karaciğer, akciğer vb. gibi organlarda metastaz olan hastaları D evresi olarak bildirmişlerdir.

En son American Joint Committe on Cancer (AJCC) tarafından TNM evrelemesi yapılmıştır. 2002 yılında bu sınıflama tekrar revize edilerek son halini almıştır (26). (Tablo 1,2)

Tablo 1:TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T);

Tx : Primer tümör belirlenememiş

T0 : Primer tümöre dair delil yok

Tis : Karsinoma insitu

T1 : Tümör submukozaya invaze

T2 : Tümör muscularis propriaya invaze

T3 : Tümör muscularis propriadan subserozaya doğru veya non- peritonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze

T4 : Tümör diğer organ ve yapılara direkt invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perfor etmiş

Regional Lenf Nodları (N);

Nx : Regional lenf nodları belirlenemiyor

N0 : Regional lenf nodları yok

N1: 1-3 Perikolik veya perirektal lenf nodu metastazı

N2: 4 ve 4'ten fazla perikolik veya perirektal lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M);

Mx: uzak metastaz varlığı bilinmiyor

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var

Tablo 2: Rektum Kanserinde Evreleme

	TNM(AJCC 2002)	MAC	DUKES
EVRE 0	Tis	-	-
EVRE I	T1NOMO	A	A
	T2NOMO	B1	A
EVRE IIA	T3NOMO	B2	B
EVRE IIB	T4NOMO	B3	B
EVRE IIIA	T1-T2N1MO	C1	C
EVRE IIIB	T3-T4N1MO	C2,C3	C
EVRE IIIC	Herhangi birT N2M0	C1,C2,C3	C
EVRE IV	Herhangi birT herhangi birN M1	D	-

2.1.6. Kolorektal Kanserlerin Tedavisi

Rektum kanserleri hala önemli bir onkolojik problem olmaya devam etmektedir. Erken rektum kanserlerinin prognozu çok iyi olmakla beraber, tümör rektumun distaline ilerledikçe ve evresi büyüdükçe prognozu daha kötüye gitmektedir. Kolon kanserinden farklı olarak, rektum tümörlerinde lokal ve bölgesel nüksler önemli bir sorundur. Aynı evre kolon kanserine göre rektum kanserinde tedavi sonrası daha fazla lokal bölgesel yineleme vardır. Bunun nedenleri; serozal bariyerin olmaması lokal invazyonun daha kolay olması ve proksimal ve distal cerrahi sınırlar uygun olsa bile, anatomik kısıtlamalar nedeni ile geniş tümörsüz lateral (radyal, sirkumferansiyel) cerrahi sınırlar ile çıkarılmasının zorluğudur (27-29).

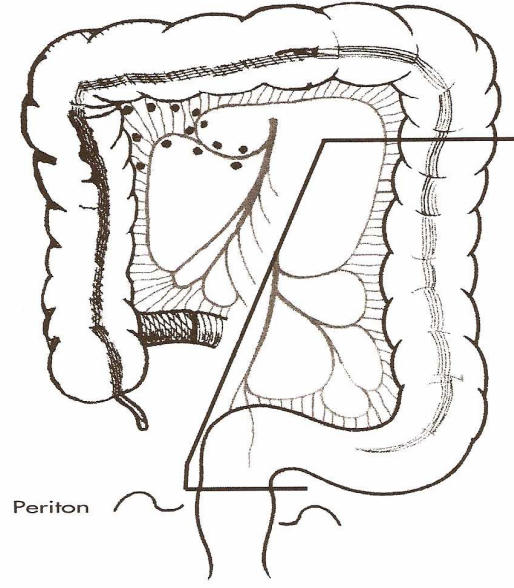
Cerrahi ana tedavi modalitesi olmakla birlikte evre II – III rektal kanserli olguların yüksek lokal ve sistemik relaps potansiyeline sahip olmaları nedeni ile kaçınılmaz olarak adjuvant tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Evre II ve III rektal kanserlerde cerrahi öncesi veya sonrası kombine tedavi modalitelerinin uygulanması standart tedavi haline gelmiştir (30).

2.1.6.1. Rektal kanserlerde cerrahi tedavi:

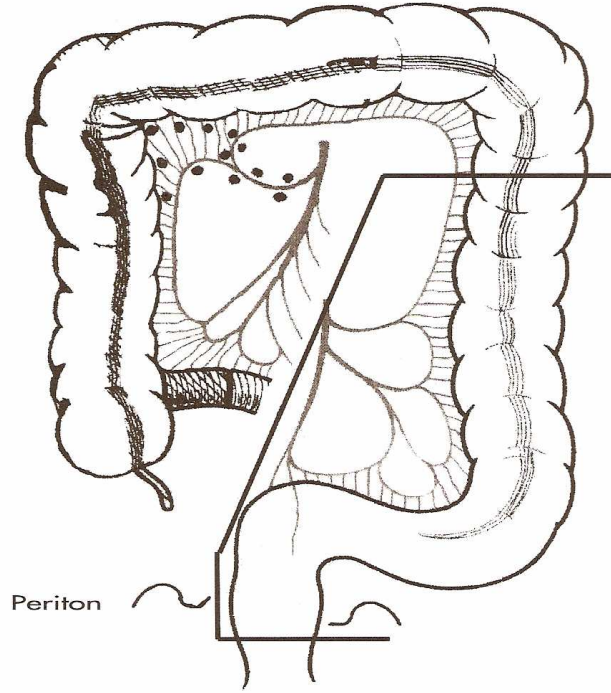
Bin yediyüz otuz dokuz'da Faget rektum kanserini perine yolu ile çıkarmaya çalışmıştır (Lockhart- Mummery ameliyatı ve posterior eksizyon). 1833'de Reybard ilk sigmoid rezeksiyonu yapmıştır. 1839'da Kolostomi palyatif işlem olarak uygulanmıştır. 1875'de Kocher rektum kanserini sakral yoldan (Kraske ameliyatı tekniği) çıkarmıştır. 1883'de Czerny abdominal ve perineal yoldan rektum amputasyonunu gerçekleştirmiştir (Miles ameliyatı). 1895'de Paul ve 1903'de Mikulicz; eksteriorizasyon, proksimal kolostomi ve birkaç gün sonra kapatılması biçiminde Paul-Mikulicz yöntemini gerçekleştirmişlerdir. 1931'de Devine Transvers kolostomi ve 2- 3 hafta sonra da sol kolon veya proksimal rektumun intraperitoneal rezeksiyonu yöntemini uygulamıştır (modern Anterior rezeksiyon-Mayo Kliniği ameliyatı, Dixon ameliyatı). 1953'de Lloyd – Davies ve arkadaşları hiçbir proksimal kolostomi olmaksızın; rezeksiyon ve hemen anastomoz yaptıkları hastalarını sunmuşlardır (31-34).

Genel olarak rektum kanserinde;

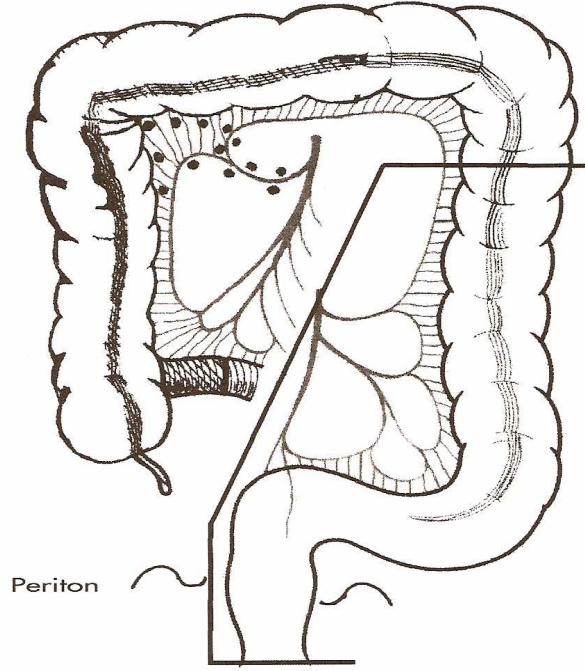
- Anal sfinkter koruyucu yöntemler
 1. Anterior Rezeksiyon (Mayo ameliyatı – Dixon Ameliyatı) (Şekil 2)
 2. Low Anterior Rezeksiyon (Şekil 3)
 3. Abdominosakral Rezeksiyon
 4. Pull-through Rezeksiyonu
- Anal sfinkteri ortadan kaldıran yöntemler
 1. Miles ameliyatı (abdomino-perineal rezeksiyon) (Şekil 4)



Şekil 2: Anterior Rezeksiyon



Şekil 3: Low Anterior Rezeksiyon



Şekil 4: Abdominoperineal Rezeksiyon (Miles Operasyonu)

2.1.6.2. Rektal Kanserlerde Kemoterapi:

Kolorektal kanserde en etkili tek ajan 1957 yılında Winconsin Üniversitesi'nde Heidelberg ve ark. tarafından sentezlenmiş bir pirimidin analogu olan 5-Fluorouracil (5-FU) ve onun deoksiribozidi olan floxuridine (FUdR)'dir (35). 5-FU biyomodülasyonunda en başarılı uygulama folinik asit (FA) ile yapılanıdır. Redükte folatlar hücre içerisinde timidilat sentetaz enzimi ile stabil bir kompleks oluşturarak 5-FU sitotoksitesini artırır (31). Rektum kanserinin adjuvant tedavisinde, 5-FU'in aynı zamanda radyoduyarlılaştırıcı olduğunun gösterilmesi kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'nin eşzamanlı uygulanması yönünde büyük bir avantaj sağlamıştır (36,37). Evre II-III rektal kanserli olgularda postoperatif RT ile eşzamanlı 5-FU temelli kemoradyoterapi (KRT)'nin etkinliğini gösteren iki majör prospektif, randomize klinik çalışma mevcuttur. 1975 yılında başlayan GITSG-7175 (Gastrointestinal Tumor Study Group) çalışmasında 202 hasta; sadece cerrahi (kontrol), radyoterapi, kemoterapi (5FU/MeCCNU (Semustine), kemoterapi 5FU/MeCCNU) + radyoterapi (radyoterapinin ilk 3 ve son 3 gününde 5FU 500/mg/m²) kollarına ayrılmıştır. Medyan 80 ay sonunda, kontrol grubunda %55 oranında nüks görülürken kombine KRT kolunda %33 (en düşük) bulunmuştur (p < 0.009) (38). Yedi yıllık izlem sonunda yine KRT kolunda genel sağkalım avantajı gözlenmiştir (39). 1979 yılında NCCTG ve Mayo kliniği 79-47-

51 çalışmasında 204 olgu RT ve RT+KT grubuna ayrılmıştır. 7 yıllık izlem sonunda kombine tedavinin hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım yönünden daha üstün olduğu görülmüştür (40,41). Daha sonra yapılan GITSG ve Intergroup çalışmalarında MeCCNU'nun etkisi araştırılmış ve bu ilacın kombine model tedavinin bir parçası olmadığı ve uzun İnfüzyon 5FU'in bolus tedaviye üstün olduğu sonucuna varılmıştır (42-44). 1984 yılında ABD'de 5-FU- LEV(Levamisol)'ü test etmek için INT-0035 çalışması başlatılmış ve Eylül 1989'da 3 yıllık sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre 5-FU-LEV ile nükslerde %41 azalma ($p < 0,0001$) mortalitede % 34 azalma ($p = 0,006$) bildirilmiştir (45). Bu ilk 3 yıllık sonuçlara dayanarak ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Ekim 1989'da Duke's C olgular için 5-FU+LEV kemoterapisini standart tedavi olarak kabul ettiklerini bildiren bir bildiri yayınlamışlardır. Diğer yandan 5-FU +FA kombinasyonu 5-FU+LEV ve 5-FU+LEV+FA kombinasyonlarıyla karşılaştırılmıştır. Bunlardan NSABP C-04 çalışmasında 6 kür 5-FU+ yüksek doz FA, 1 yıl 5-FU+LEV ve levamisolün 1 yıl 5-FU+yüksek doz FA'nın 6 kür verildiği üç kol karşılaştırılmış ve hem hastalıksız sağkalım (HSK), hemde genel sağkalım(GSK) açısından bir fark bulunamamıştır (46). INT-0089 çalışmasında bu üç kola düşük doz folinik asit eklenerek 4 kol karşılaştırılmıştır. Dört kol arasında anlamlı bir sağkalım farkı gösterilememiştir. 6 kür 5-FU+düşük doz FA kombinasyonu gerek 5-FU+LEV ve gerekse de 5-FU+yüksek doz FA rejimine eşdeğer bulunmuştur. 5-FU+FA rejimine levamisol eklenmesinin bir yararı gösterilememiştir (47). Bu bulgular ışığında 5-FU+ düşük doz FA standart tedavi olarak yerini almıştır. 2004 yılında yayınlanan MOSAİC(The Multicenter International Study for Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında; lenf nodu pozitif kolon kanserli olgularda 5-FU+FA rejimine oxaliplatinin eklenmesi hastalıksız sağkalımda avantaj sağlaması nedeni ile rektal kanserli olgularda da oxaliplatin adjuvan tedavide kullanılmaya başlanmıştır (49).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 konsensüs toplantısında, rektum kanserinde kolondan farklı olarak hem evre II, hem de evre III olgularda adjuvant tedavi önerilmiştir ve tercih edilen kombine tedavi programı KT+KRT+KT'dir (30).

NCCN Onkoloji Klinik Uygulama Kılavuzu 2010 Rektal kanser kılavuzunda Evre II ve III olgularda kombine tedavi programı KT+KRT+KT olarak belirlenmiştir.

2.1.6.3. Rektal Kanserlerde Radyoterapi:

Multidisipliner yaklaşım içinde RT genellikle adjuvant tedavi olarak KT ile birlikte veya KT olmaksızın, preoperatif veya postoperatif olarak yerini almaktadır. Adjuvant tedavide RT'nin kullanılmasıyla lokal nüks oranlarında azalma sağlanmıştır, genel sağkalım üzerine olan etkisi ise halen tartışmalıdır.

- **Preoperatif Radyoterapi**

Preop radyoterapinin avantajları; cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekilmesinin önlenmesi, oksijenlenmenin olması nedeniyle radyoduyarlılığın artması, tümör hacminin küçültülmesi ile rezektabilitenin artması, ince barsak komplikasyonlarının azalması, APR operasyonu yerine sfinkter koruyucu bir cerrahi girişime olanak sağlaması olarak özetlenebilir.

Literatürde preop RT ile ilgili 12 randomize çalışma vardır. Bu çalışmaların hepsinde RT tek başına kullanılmıştır. Yedi çalışmada lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı fark bulunurken, hem İsveç çalışmasında (n:1110) ve hem de Stockholm II (n:557) çalışmasında her iki gruba preop 5×500 cGy uygulanmış ve sadece cerrahi uygulanan grup ile karşılaştırılmıştır. İki çalışmada da genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (49,60).

RT ve KT kombinasyonlarında elde edilen başarılı sonuçlar, preop dönemde de kemoradyoterapinin kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda preop KRT'nin sadece RT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Lokal kontrol oranı RT kolunda %6-%11 iken, KRT grubunda %20-%29 oranındadır (61-65).

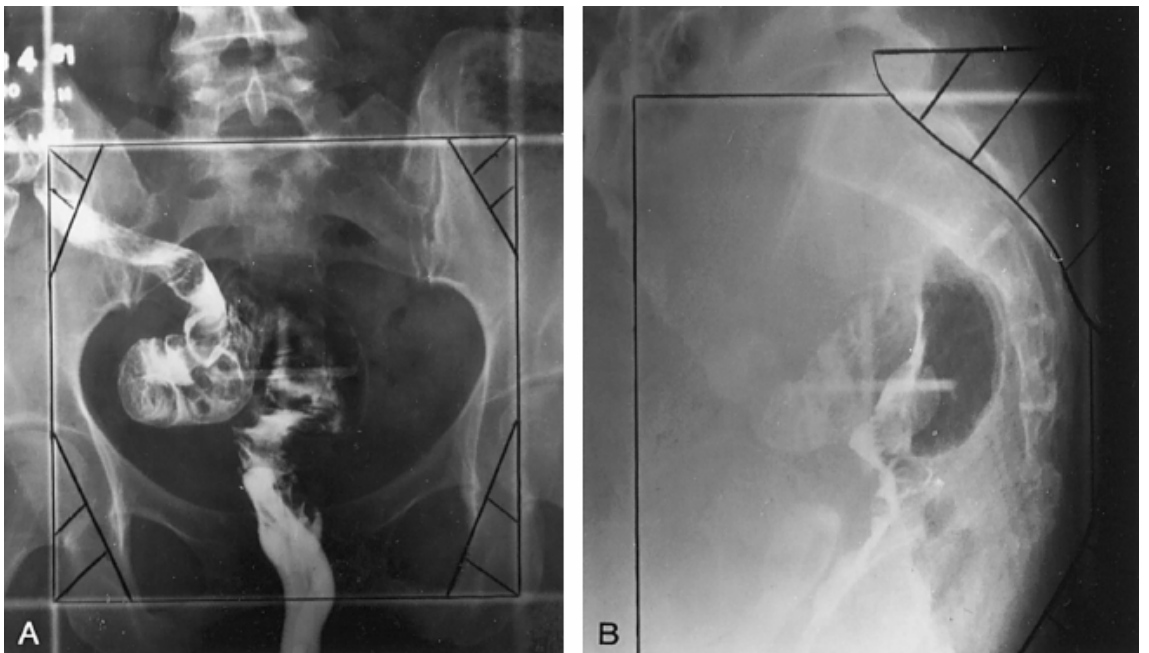
- **Postoperatif Radyoterapi**

Postop Radyoterapinin avantajları; patolojik evrenin bilinmesi, cerrahi sırasında tümör yatağına klipsler konularak boost tedavisinin sınırlı alana verilmesi şeklinde özetlenebilir.

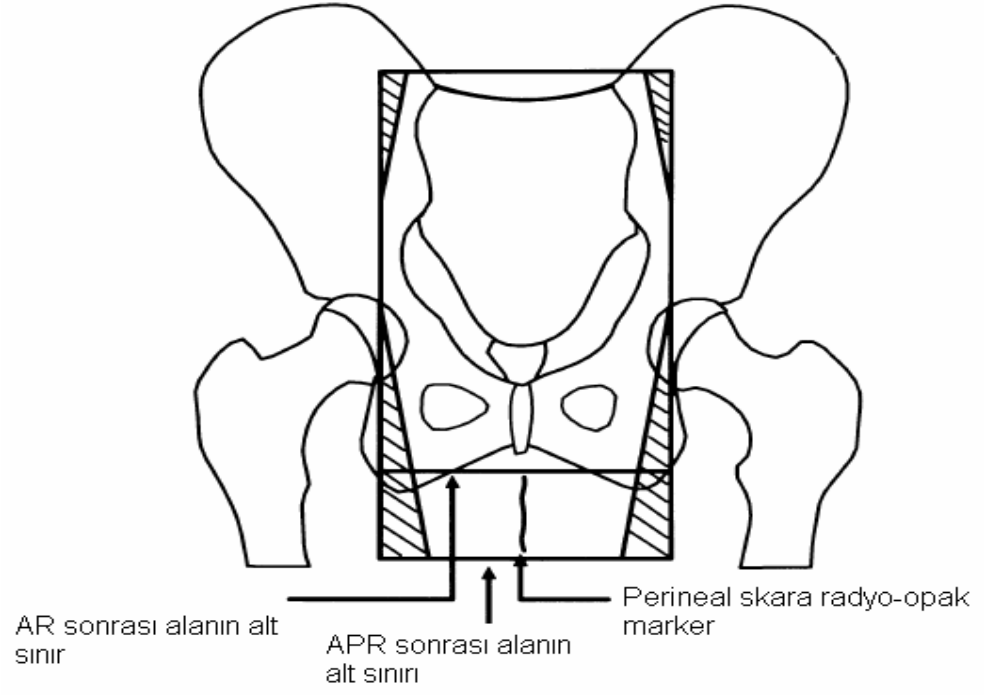
Rektum kanserinin klinik davranışı göz önünde bulundurularak lokal kontrol yanında sistemik hastalığında kontrol altında tutulması görüşü ağırlık kazanmıştır. Özellikle A.B.D.'de yapılan randomize çalışmalarda adjuvant kemoradyoterapi protokollerinin diğer kollara daha üstün olduğu bildirilmiştir (36,37,40,41).

Radyoterapi tekniği

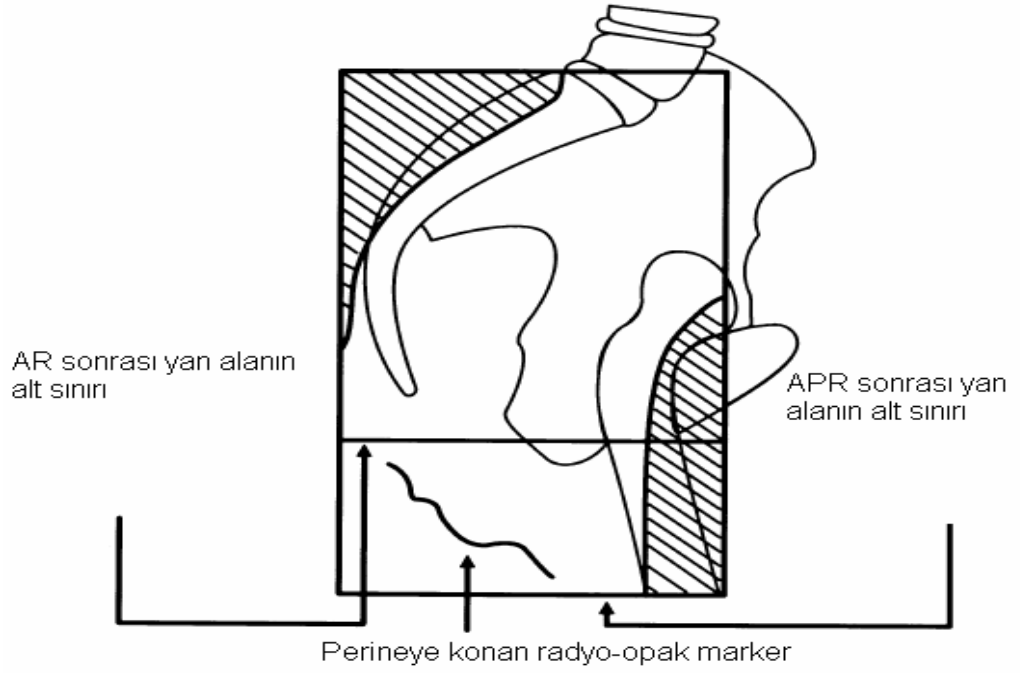
Primer tümör volümü ve bölgesel lenf nodlarını tedavi etmek için; başlangıçta daha büyük alanları takiben gerektiğinde sadece tümör yatağını tedavi etmek için, daha küçük alanlara geçilmelidir. AP/PA alanların genişliği, pelvik girişi 2 cm sınırla kapsamalıdır. Üst sınır genellikle sakral promontoryum seviyesinin 1,5 cm yukarisındadır. Anterior rezeksiyon hastalarda alt sınır genellikle obturatör foramenin altıdır. APR uygulanan hastalarda perine RT sahasına dahil edilmelidir (Şekil 5,6,7). Perinenin ışın sahasına dahil edildiği uygulamalarda perinede lokal nüks %23'lerden %2-3 seviyelerine düşürülmüştür. Mümkün olduğunca ince barsakları korumak amacıyla hasta prone pozisyonda tutulmalı ve yan alanlar tedaviye dahil edilmelidir. Yani Box tekniği ile alınmalıdır. Yan alanların arka sınırı sakral kemiğin en az 1,5 – 2 cm arkasında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Lokal ileri hastalıkta, tümörün sinir kökleri boyunca gelişebilecek nüksleri önlemek için tüm sakral kanal saha içine dahil edilmelidir. Rektumun alt 1/3'ü, önde vagen duvarı veya prostat ile birleşiktir ve distal tümörlü hastalarda ışın sahasına dahil edilmelidir. Tümör yatağı ve bölgesel lenf nodlarını içeren geniş alanlara uygulanacak doz; 1.8 Gy/gün total 45 Gy/5 hafta olacak şekilde olmalıdır. Boost tedavisi BT kesitlerine veya konulan klipslere göre belirlenir. Eğer ince barsaklar alan dışına çıkarılamıyorsa doz 50.4 Gy' de sınırlanmalıdır.



Şekil 5: Işınlanan Alanların Simulasyon Filmi; AP/PA ve Lateral Alanlar



Şekil 6: RT Ön Alan (AR ve APR için)



Şekil 7: RT Lateral Alan (AR ve APR için)

2.1.7. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler:

2.1.7.1. Patolojik prognostik faktörler;

En önemli prognostik faktör tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumudur. Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kesin anlamlı ilişki vardır. Sağkalım iyi diferansiye, tubuler ve papiller komponentleri baskın olan tümörlerde daha uzundur. Az diferansiye ve küçük hücreli kanserlerde ise prognoz belirgin şekilde kötüdür (66,67). Erken evrelerde lenfatik invazyon prognoz açısından büyük bir anlam taşımamaktadır. Ancak, ileri evrelerdeki tümörlerde tümör dokusunda ve çevresinde yaygın lenfatik invazyonun sağkalım açısından belirgin olumsuz etki gösterdiği gözlemlenmiştir (68). Barsak cidarı içinde venöz invazyonun saptanması prognozu şiddetle etkileyen bir bulgudur. Sağkalım üzerinde olumsuz etkisi vardır. Perinöral invazyon tümör evresinin ilerlemiş olduğunu belirten bir bulgu olarak yorumlanmaktadır. (66, 70).

Metastatik lenf nodu sayısının yüksek oranda olması, tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde metastaz görülmesi, lenf nodu dışına yayılım kötü prognostik kriterlerdir (68, 70).

2.1.7.2. Moleküler Prognostik Faktörler;

- Tümör proliferasyon belirleyicileri
 1. AgNOR
 2. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)
 3. Ki 67
 4. Fraksiyone Allel Kaybı (FAL)
- Onkogen-Protoonkogen Aktivasyonları
 1. K-ras
 2. N-ras
- Tümör Süpressör Gen Değişiklikleri
 1. Adenomatöz Poliposis Cancer (APC) geni
 2. Mutated in Colorectal Carsinoma (MCC) geni

3. p53 geni
 4. Deleted in Colorectal Cancer (DCC) geni
- Carcinoembriyonic Antijen (CEA)
 - Tümör Associated Glycoprotein (TAG-72)

2.2 NFKB ve CD9 Hakkında Genel Bilgiler:

2.2.1 CD9 Hakkında Bilgiler:

CD9 antijeni lösemi ve lenfohematopoetik hücrelerin yüzey markıdır. Olgun B lenfositlerden eksprese edilir ve farklılaşma aşamasındaki hücrelerden gelişen löseminin bir yüzey markıdır. Bununla beraber, hemapoetik ve hematopoetik olmayan çok daha fazla dokularda gösterilmiştir. Hemapoetik sistemde, erken B hücrelerinden başka ekspresyonunu plateletlerde, eozinofillerde, bazofillerde ve uyarılmış T lenfositlerde önemlidir. T olmayan lösemilerin yaklaşık olarak %90'ında antijen gösterilmiştir. Oysaki akut myeloid ve kronik lenfoid lösemilerin %50'sinde bulunur. Protein 22 ile 27 kDa (kilo Dalton) arasında moleküler ağırlıkta 3 formda bulunur. CD9 antijeni hemapoetik progenitör hücreleri tarafından eksprese edilmez. CD9 antikoran kemik iliği transplantasyonundan önce akut lenfositik lösemi vakalarında azalan insan kemik iliğinde neoplastik hücrelerde yaygın olarak kullanılmıştır. CD9 monoklonal antikorlarının en çok dikkati çeken bir özelliği plateletlerin agregasyonudur. Plateletlerin yüzeyinde CD9 molekülü ile glikoprotein IIb/IIIa arasındaki ilişki çeşitli deneylerde ileri sürülmüştür. CD9 antijeninin immunopresipitantı ile ilişkili bir serin ve threomin protein kinaz aktivitesi rapor edilmiştir (71).

ProHB-EGF (pro heparin bağımlı epidermal büyüme faktörü) hücre yüzeyinde CD9 ve integrin alfa3 beta1 ile kompleks formdadır. CD9 orijinal olarak DT(Difteri Toksini) reseptör ilişkili protein olarak tanımlandı (DRAP27) ve 4 membran bölgesine sahiptir. CD37, CD53, CD63, CD81, CD82 ve CD51'i içeren Transmembran 4 super family (TM4SF)'nin bir üyesidir. CD9 tarafından aktive olan proHB-EGF'nin düzenlenmesinin olan proHB-EGF ve CD9 arasındaki protein-protein etkileşiminden kaynaklandığını gösterilmiştir. CD9 TM4SF üyelerinin en karakteristiğidir. CD9 hücre uyarılması, büyümesi ve motilitesi, hücre adhezyonu, tümör hücre metastazı ve nöral sistemin gelişmesi ve korunması ile ilişkilidir (72).

CD9 (MRP-1), transmembran 4 süper ailesinin 20 üyesinden biridir. Kromozom 12(12p13)'te lokalizedir. Hücre büyümesi, adezyon ve motiliteden sorumludur (2). CD9 hematopoetik dokularda, trombositlerde, erken B hücrelerde, aktive T hücrelerde ve granülositlerde bulunur. Ayrıca, hematopoetik olmayan dokularda da eksprese edilmektedir. CD9'un maligniteyi suprese etkisi, kısmen hücre motilite inhibisyonu ve apoptozu indüklemesi ile oluşmaktadır (3).

2.2.2 NFkB Hakkında Bilgiler

NFkB; ilk olarak 1986 yılında B hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak belirlendi. Hücre büyümesi, diferansiyasyonu, apoptozisin regülasyonu, sitokin prodüksiyonu ve neoplastik transformasyondan sorumlu çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir (4,5).

NFkB ailesi 5 üyeden oluşur: NFkB1 (p50/p105), NFkB2 (p52/p100), c-rel, RelA(p65) ve RelB. RelA, c-Rel ve RelB matür formda sentezlenir. Diğer taraftan, NFkB1 (p50/p105) ve NFkB2 (p52/p100) prekürsörden protozom tarafından proteoliz sonucu sentezlenir (73).

Transkripsiyon faktörlerin bilinen beş proteininden p50 ve p65'in heterodimer bir oluşumu olan NFkB, IKB (nükleer faktör inhibitörü kapa B) proteinleri tarafından mitotik siklusta olmayan (G0 fazındaki) hücrelerin sitoplazmasında sentezlenir ve inaktif olarak bulunur. NFkB sitokinler, γ -irradiyasyon ve bazı kemoterapötik ajanlarla fosforilasyon, ubiquitinasyon ve IKB'nin proteozom-aracılı degradasyonuna yol açarak aktive olur (74,75). IKB alfa fosforillenerek degrade olur ve sonuçta serbest kalan NFkB nükleer translokasyona katılır. Negatif dominant IKB-alfanın mutant formunda (mIKB- alfa) fosforilasyon olmaz ve NFkB'nin serbestleşmesi gerçekleşmez. Böylece IKB, NFkB sinyal transdüksiyon yolunu etkili bir şekilde bloke eder (74). NFkB'nin bazı kanser türlerinde (akciğer, mide, prostat gibi) apoptotik hücre ölümünün engellenmesinde rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur (76,77).

NFkB apoptozisin regülasyonunda etkili rol oynar. Çoklu antiapoptotik proteinin ekspresyonuna neden olarak ve proapoptotik proteinin aktivitesi veya ekspresyonunu bozarak apoptozisi baskılar. Matriks Metalloproteinaz 2 (MMP2), MMP9 ve serin proteaz urokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA) tümör invazyon ve metastazda önemli rol oynar. NFkB tümör metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili olan vasküler hücre

adezyon molekül 1 ve hücrelerarası adezyon molekül 1'in ekspresyonunu düzenler. NFKB, siklin D1, D2, D3, E ve c-myc gibi hücre siklus mekanizmasıyla ilişkili birkaç genin ekspresyonunu düzenleyerek hücrenin progresyonunu iletir (78).

Çok sayıda araştırmacı tarafından pankreas kanseri (79), meme kanseri (80), kolorektal kanserler (81), hepatoselüler kanserler (82), prostat kanseri (83) ve mide kanseri (84,85) gibi çeşitli kanserlerde NFKB'nin hücre siklusu, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve antiapoptoz ile ilgili gen ekspresyonunu aktive ettiğinden tümör gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (86). Ayrıca NFKB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunun antikanser tedavi direnci açısından önemli olduğu bilinmektedir (87). NFKB transkripsiyon faktör inhibisyonunun fibrosarkoma, lenfoma, melanoma yanı sıra mesane, meme ve skuamöz hücreli kanser hücre serilerini TNF (tumor nekrozis faktör), kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkilerine karşı sensitize ettiği gösterilmiştir (88-93).

3. MATERİYEL METOD

3.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

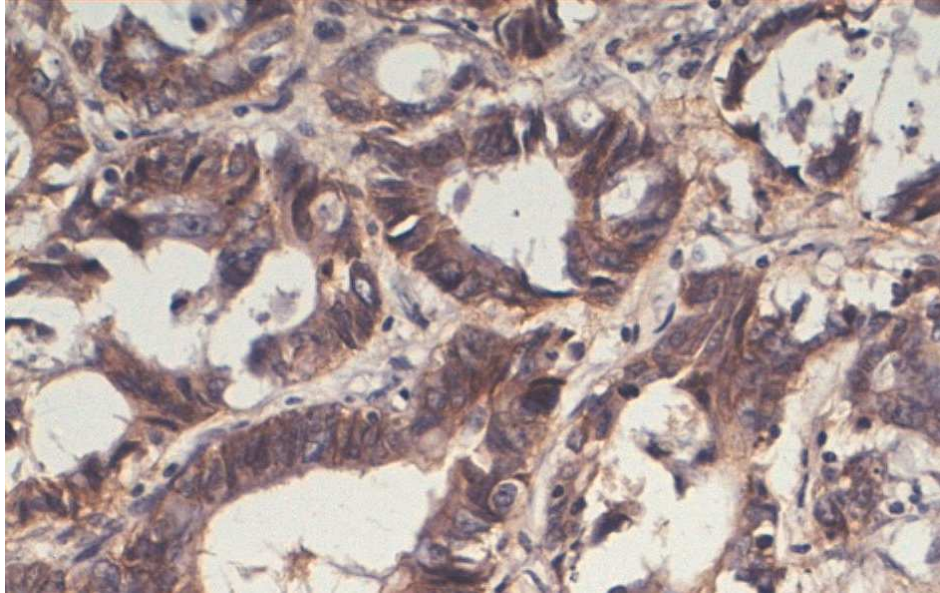
Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Mayıs 2003 – Nisan 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesine rektum kanseri tanısı ile başvuran, abdominoperineal rezeksiyon (APR), low anterior rezeksiyon (LAR), anterior rezeksiyon(AR) ve total kolektomi(TK) yapılmış lokal ileri evre (T3-T4) ve/veya lenf nodu tutulumu (LN+) olan 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen rektum kanserli tüm olgulara küratif cerrahi sonrası adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi ve sonrasında idame kemoterapi uygulandı. Pelvik radyoterapi; tümör yatağı, perirektal, internal ve external iliak lenf nodları ve presakral lenf nodu bölgelerine uygulandı. Total doz 45 Gy olacak şekilde 25 fraksiyonda 5 gün/hafta, 1.8 Gy/gün dozunda planlandı. Tüm hastalara pelvik bölge radyoterapi 4 alan tekniği (AP/PA ve iki lateral alan) ile uygulandı. Geniş alan pelvik radyoterapi sonrası hastalara primer tümör yatağına 5.4 Gy boost tedavisi uygulandı. Boost tedavisi için de ince barsakların maksimum korunabilmesi amacıyla 4 alan box tedavisi tercih edildi (Şekil 5-7). Hem pelvik radyoterapi hem de boost tedavisi için lineer accelerator (LİNAC) ile minimum 6 MV photon enerjisi kullanıldı. Tüm hastalara eşzamanlı 5-FU 425mg/m²/gün ve lokoverin 20 mg/m²/gün dozunda RT'nin ilk dört ve son üç gününde kemoterapi uygulandı. İdame KT'leri Medikal Onkoloji Kliniğinde uygulandı. Hastaların parafin bloklanmış tümör doku örnekleri Patoloji Anabilim Dalı arşivinden sağlandı.

3.2. İmmunohistokimyasal Boyama:

3.2.1. CD9 (MRP-1)'in İmmunohistokimyasal Boyanması:

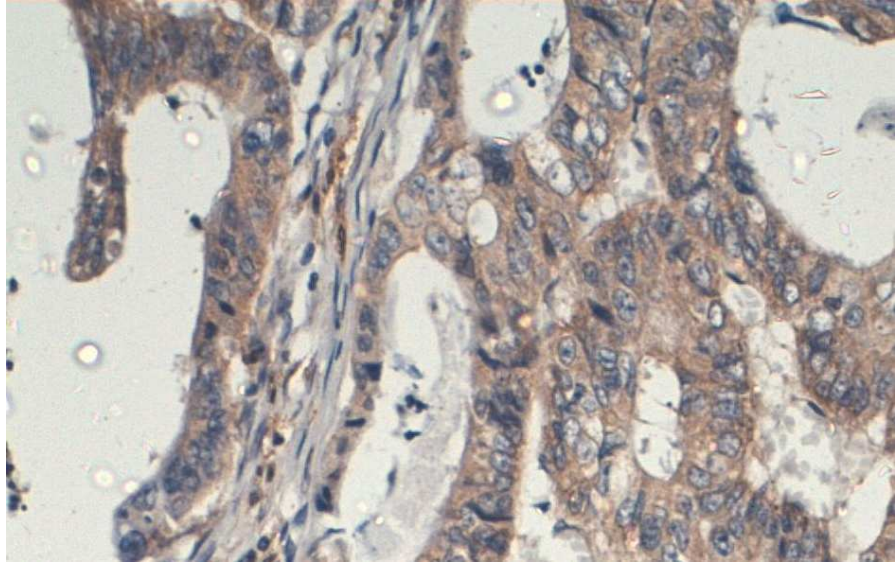
Patoloji Anabilim Dalı'nda parafinle bloklanmış rektum kanserli doku örneklerinden Poly-L-Lisinle kaplı lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60°C etüvde bir saat süreyle deparafinize edildi. Ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden (%99, %96, %70) geçirilerek distile suda yıkandı. Preparatlar % 0.3 hidrojen peroksit ile 10 dk. muamele edilerek peroksidaz blokajı yapıldı. Kesitler fosfat ile tamponlanmış salin solüsyonunda (PBS) yıkandı. CD9 primer antikoru ile muamele edilen preparatlar buzdolabına konularak bir gece bekletildi. Yirmi dört saat sonra preparatlar buzdolabından çıkarıldı. Streptavidin-Biotin immünperoksidaz boyama için biyotinylated anti-mouse ve anti-rabbit immünglobulin 10 dakika uygulandı. Kesitler PBS ile yıkandıktan sonra Streptavidin peroksidaz konjugatı ile 10 dakika muamele edilip sonrasında tekrar PBS'de yıkandı. On dakika diaminobenzidin kromojen uygulandı ve distile su ile yıkandıktan sonra mayer hematoksilen ile kontrast boyanma sağlandı. Ardından yıkanan preparatlar balsam damlatılıp lamel ile kapatıldı.



Resim 1: CD9'un pozitif boyanması

3.2.2. NFkB'nin İmmunohistokimyasal Boyanması:

Patoloji Anabilim Dalı'nda parafin bloklanmış rektum kanserli doku örneklerinden Poly-L-Lisinle kaplı lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60°C etüvde bir saat deparafinize edildi. Ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden (%99, %96, %70) geçirilerek distile suda yıkandı. Antijen retrieval (geri kazanımı) işlemi için kesitler pH:6'da 10 nM sitrat tampon içerisine konularak mikrodalga fırında 20 dk boyunca 200°C'ye tabi tutuldu. Oda ısısında soğutulmuş olan preparatlar % 0.3 hidrojen peroksit ile 10 dk muamele edilerek peroksidaz blokajı yapıldı. Kesitler fosfat ile tamponlanmış salin solüsyonunda (PBS) yıkandı. Oda sıcaklığında NFkB primer antikoru ile 30 dk inkübe edildi. Streptavidin-Biotin immünperoksidaz boyama için biyotinylated anti-mouse ve anti-rabbit immünglobulin 10 dakika uygulandı. Kesitler PBS ile yıkandıktan sonra Streptavidin peroksidaz konjugatı ile 10 dakika muamele edilip tekrar PBS'de yıkandı. On dakika diaminobenzidin kromojen uygulandı ve distile su ile yıkandıktan sonra demirli hematoksilin ile kontrast boyanma sağlandı. Ardından yıkanan preparatlar balsam damlatılıp lamel ile kapatıldı.



Resim 2: NFkB'nin pozitif boyanması

3.2.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme:

İmmunohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. Pozitif kontrol dokusu olarak; CD9 için tonsil, NFkB için prostat dokusu kullanıldı.

3.2.3.1. CD9 (MRP-1)'in İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi:

CD9 için, 10 büyütmede, tüm tümör hücrelerinin %5'inden fazlasında sitoplazmik boyanma olanlar pozitif diğerleri negatif olarak değerlendirildi

3.2.3.2. NFkB'nin İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi

NF-κB için, tümör dokusunda sitoplazmik boyanmanın olduğu alanlarda, 10 büyütmede, 5 farklı alan gözden geçirilerek stoplazmik boyanma açısından %10 dan az olanlar negatif, %10 dan fazla olanlar pozitif olarak değerlendirildi

3.3. İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, gruplar arası yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların genel özellikleri Tablo 3’de verildi. Olguların medyan yaşı 56 (26-78) ve 23 (%51)’i erkek, 22 (%49)’u kadın idi. Olguların 15 (%33)’ine APR, 8 (%18)’ine AR, 21 (%47)’ine LAR ve 1 (%2)’ineTK operasyonu uygulandı. 21 (%47) olguda lenf nodu metastazı görülürken, 24 (%53) olguda lenf nodu metastazı saptanmadı. Kırk iki (%93) olgunun patolojik tanısı adenokarsinom iken 3 (%7) olguda taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı. Vasküler invazyon 15 (%33) olguda bulunurken, 30 (%67) olguda saptanmadı. Perinöral invazyon 15 (%33) olguda bulunurken, 30 (%67) olguda saptanmadı. Olguların medyan takip süresi 37 (3-77) ay idi.

Tablo 3:Olguların genel özellikleri

PARAMETRELER		n (%)
n		45
Yaş		56 (26-78)
Cinsiyet	Kadın	22 (%49)
	Erkek	23 (%51)
Operasyon tipi	APR	15 (%33)
	LAR	21 (%47)
	AR	8 (%18)
	TK	1 (%2)
Histopatoloji	Adenokarsinom	42 (%93)
	Taşlı Yüzük HK	3 (%7)
Grade	Grade I	5 (%11)
	Grade II	30 (%67)
	Grade III	10 (%22)
LVI	Var	15 (%33)
	Yok	30 (%67)
PNI	Var	15 (%33)
	Yok	30 (%67)
T	T₃	39 (%87)
	T₄	6 (%13)
N	N(-)	24 (%53)
	N₁	12 (%27)
	N₂	6 (%13)
	N₃	3 (%7)
Evre	II A	22(%49)
	II B	2(%4)
	III A	-(%0)
	III B	12(%27)
	III C	9(%20)
Medyan Takip Süresi (ay)		37 (3-77)

Olguların genel özelliklerinin NFKB ve CD9 yönünden dağılımları Tablo 4 ve 5’te verilmiştir.

Tablo 4: Olguların NFKB yönünde dağılımları

PARAMETRELER		NFKB (-)	NFKB (+)
n		15(%33)	30(%67)
Yaş		54 (26-76)	58 (26-76)
Cinsiyet	Kadın	7(%16)	15(%33)
	Erkek	8(%18)	15(%33)
Operasyon tipi	APR	4(%9)	11(%25)
	LAR	6(%13)	15(%33)
	AR	4(%9)	4(%9)
	TK	1(%2)	0(%0)
Histopatoloji	Adenokarsinom	13(%29)	29(%65)
	Taşlı Yüzük HK	2(%4)	1(%2)
Grade	Grade I	0(%0)	5(%11)
	Grade II	10(%22)	20(%45)
	Grade III	5(%11)	5(%11)
LVI	Var	5(%11)	10(%22)
	Yok	10(%22)	20(%45)
PNI	Var	3(%6)	12(%27)
	Yok	12(%27)	18(%40)
T	T₃	12(%27)	27(%61)
	T₄	3(%6)	3(%6)
N	N(-)	6(%13)	18(%40)
	N₁	3(%7)	9(%20)
	N₂	4(%9)	2(%4)
	N₃	2(%4)	1(%3)

Tablo 5: Olguların CD9 yönünde dağılımları

PARAMETRELER		CD9 (-)	CD9 (+)
n		16(%36)	29(%64)
Yaş		60 (26-76)	53 (26-78)
Cinsiyet	Kadın	9(%20)	13(%29)
	Erkek	7(%16)	16(%36)
Operasyon tipi	APR	4(%9)	11(%24)
	LAR	9(%20)	12(%27)
	AR	3(%7)	5(%11)
	TK	0(%0)	1(%2)
Histopatoloji	Adenokarsinom	14(%31)	28(%62)
	Taşlı Yüzük HK	2(%5)	1(%2)
Grade	Grade I	3(%6)	2(%5)
	Grade II	11(%24)	19(%42)
	Grade III	2(%5)	8(%18)
LVI	Var	4(%9)	11(%24)
	Yok	12(%27)	18(%40)
PNI	Var	3(%6)	12(%27)
	Yok	12(%27)	18(%40)
T	T₃	13(%29)	26(%59)
	T₄	3(%6)	3(%6)
N	N(-)	7(%16)	17(%38)
	N₁	4(%9)	8(%18)
	N₂	3(%6)	3(%6)
	N₃	2(%5)	1(%2)

Ortalama genel sağkalım süresi $37 \pm 17,56$ ay, lokal kontrol süresi $36 \pm 16,87$ ay ve hastalıksız sağkalım süresi $36 \pm 18,11$ ay olarak bulundu (Tablo 6). Olgularda görülen uzak metastaz bölgeleri ise; 9 olguda karaciğer metastazı, 7 olguda akciğer metastazı, 2 olguda beyin metastazı, 1 olguda mezenter ve 1 olguda da inguinal lenf nodu metastazı saptandı (Tablo 7).

Tablo 6: Olguların sağkalım tablosu

SAĞKALIMLAR	MEDYAN (ay)
Genel Sağkalım	37 ± 17.56
Lokal Kontrol	36 ± 16.87
Hastalıksız Sağkalım	36 ± 18.11

Tablo 7: Olguların uzak metastaz tablosu

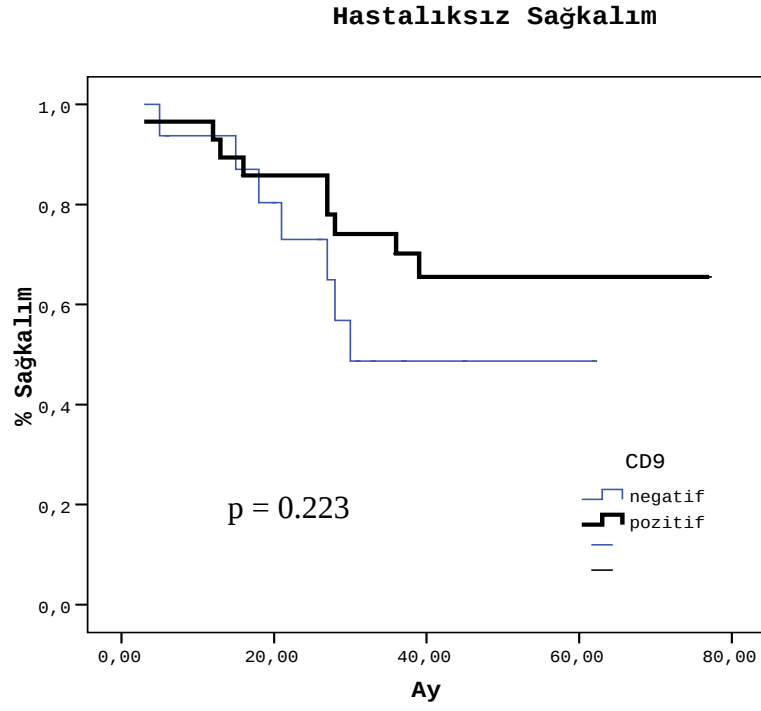
UZAK ORGAN METASTAZI	n
Karaciğer	9
Akciğer	7
Beyin	2
Diğer	2

İmmünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde; 16 (%36) olguda CD9 negatif, 29 (%64) olguda CD9 pozitif ve 15 (%33) olguda NFKB negatif, 30 (%67) olguda NFKB pozitif bulundu(Tablo 8).

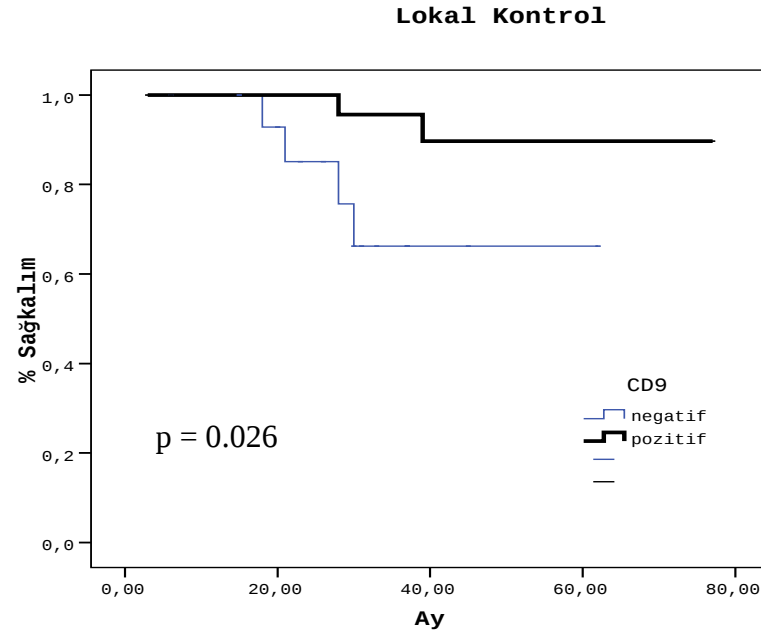
Tablo 8: Olguların immunohistokimyasal olarak dağılımları

İMMUNOHİSTOKİMYA PARAMETRELER		n (%)
CD9	<i>Negatif</i>	16 (%36)
	Pozitif	29 (%64)
NFKB	<i>Negatif</i>	15 (%33)
	Pozitif	30 (%67)

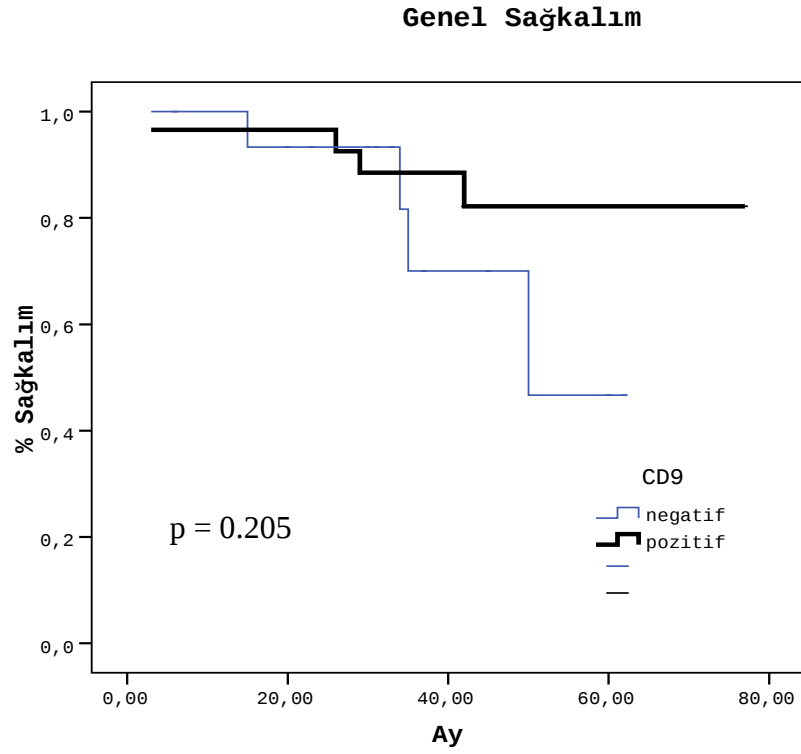
CD9 pozitif hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %65, %90 ve %82 idi. CD9 negatif grubun 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48, %66 ve %46 bulundu. CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına ($p = 0.223$, $p = 0.205$) rağmen nümerik olarak CD9 pozitif olgularda üstünlük bulundu. 5 yıllık lokal kontrol oranlarına bakıldığında CD9 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,026$) (Şekil 8-10) (Tablo 9).



Şekil 8: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

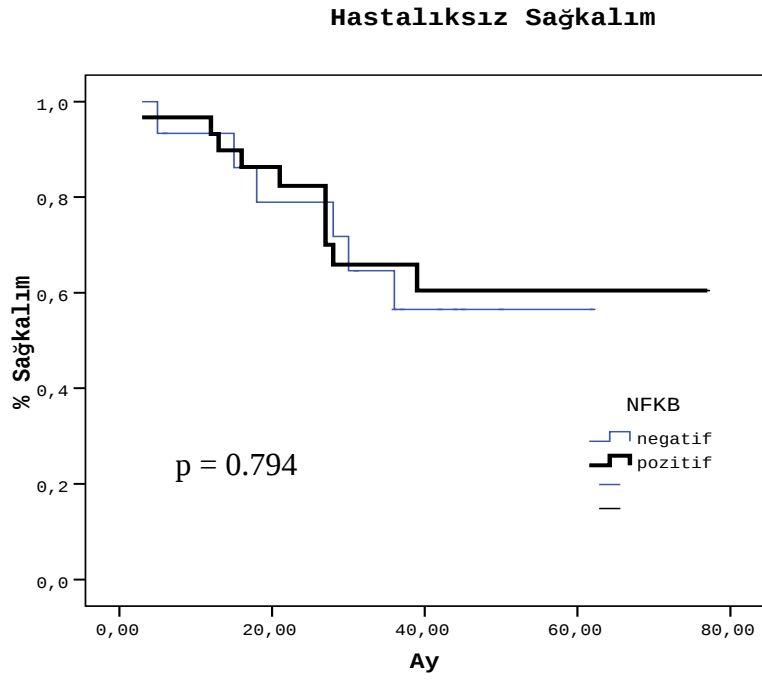


Şekil 9: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri

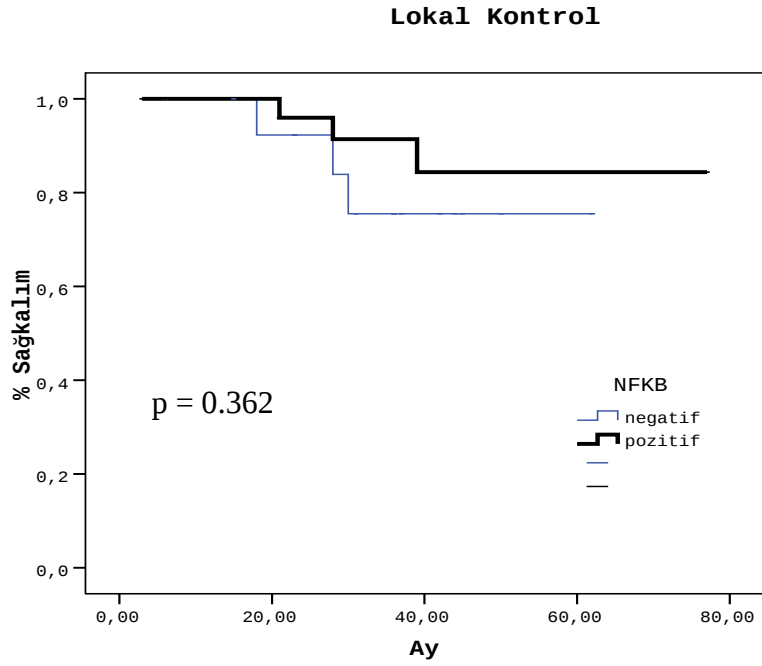


Şekil 10: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri

NFKB pozitif hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %60, %84 ve %70 idi. NFKB negatif grubun 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %56, %75 ve %76 bulundu. NFKB pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.794$, $p = 0.362$ ve $p = 0.805$) (Şekil 11-13) (Tablo 9).

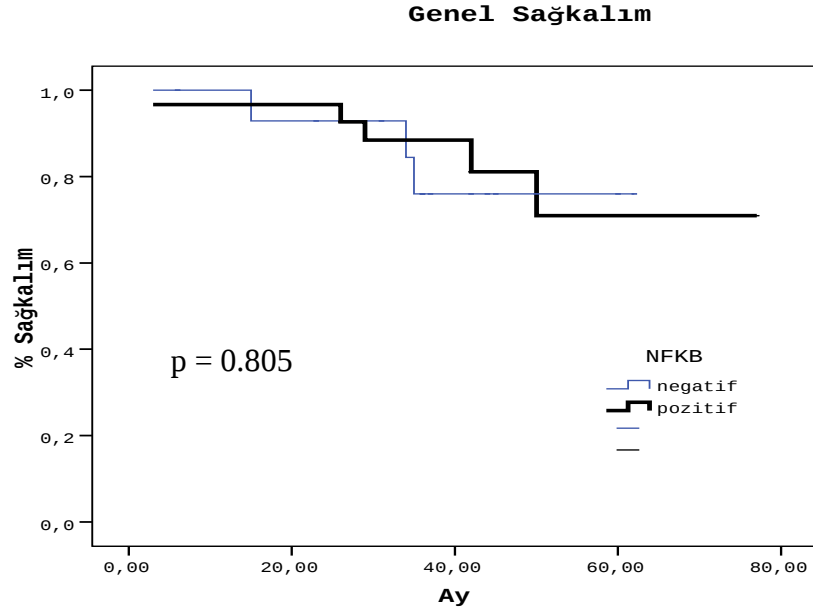


Şekil 11: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalıksız Sağkalım Eğrileri



Şekil 12: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri

Şekil 13: NFKB Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri



Sağkalım		CD9			NFKB		
		-	+	<i>p</i>	-	+	<i>p</i>
Hastalıksız Sağkalım	5 yıl	%48	%65	0,223	%56	%60	0,794
Lokal Kontrol	5 yıl	%66	%90	0,026	%75	%84	0,362
Genel Sağkalım	5 yıl	%46	%82	0,205	%76	%70	0,805

Tablo 9: CD9 ve NFKB Pozitif ve Negatif Olguların sağkalımlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Rektum kanseri son yıllarda gelişen cerrahi teknikleri, radyoterapi ve kemoterapiye rağmen önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Günümüzde en önemli faktör tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı olmasına rağmen AgNOR gibi bazı moleküllerin prognostik önemi gösterilmiştir (94).

CD9 (MRP-1) transmembran 4 süper ailesinin bir üyesidir. Kromozom 12 (12p13)'te lokalizedir. Hücre büyümesi, adezyon ve motiliteden sorumludur (2). CD9 hematopoetik dokularda, trombositlerde, erken B hücrelerde, aktive T hücrelerde ve granülositlerde bulunur. Ayrıca, hematopoetik olmayan dokularda da eksprese edilmektedir. CD9'un maligniteyi suprese edici etkisi, kısmen hücre motilite inhibisyonu ve apoptozu indüklemesi ile oluşmaktadır (3).

Hashida ve ark'ları tarafından yapılan evre III 146 kolon kanserli hastayı içeren çalışmada, immunohistokimyasal olarak olguların %47 (n=69) CD9 pozitif, %53 (n=77) CD9 negatif bulunmuştur. Bu çalışmada, 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalımlar CD9 pozitif olgularda CD9 negatif olanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (3).

Mhawech ve ark'ları tarafından yapılan 153 baş ve boyun tümörlü hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, tüm hastalara akselere radyoterapi ile boyuna 50.4 Gy'den sonra boost tekniği ile makroskobik tümör içeren bölgelere günde iki fraksiyonda 19.5 Gy ek doz verilerek 38 günde, 41 fraksiyonda, toplam 69.9 Gy uygulanmıştır. Olguların preparatları CD9 için immunohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde, %71 (n=108) CD9 pozitif ve %29 (n=45) CD9 negatif bulunmuştur. CD9 pozitif ve negatif olgular 5 yıllık hastalıksız sağkalım açısından CD9 pozitif olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (2).

Sho ve ark'larının pankreas kanserli 40 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, 15 (%38) olgu CD9 pozitif bulmuşlardır. CD9 negatif olan hastalarda 1 yıllık genel sağkalım oranları daha az bulunmuştur (sırasıyla %0 - %25.5). Medyan sağkalım süreleri açısından da CD9 pozitif olanların CD9 negatiflerden daha uzun olduğu görülmüştür (sırasıyla; 397 güne karşın 226 gün) (95).

Higashiyama ve ark'larının akciğer adenokarsinomlu 132 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, %67 (n=88) olguda CD9 pozitif ve %33 (n=44)'ünde CD9 negatif bulmuşlardır. CD9 pozitif ve negatif olgular 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından CD9 pozitif olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p < 0.0001$) (96).

Huang ve ark'larının meme kanserli 109 hastada yapmış oldukları bir çalışmada, 72 (%66) hastada CD9 pozitif iken 34 (%34)'ünde negatif bulmuşlardır. Hastaların 5 yıllık genel sağkalımlarına bakıldığında CD9 pozitif olanlarda negatiflerden daha uzun bulunmuştur (sırasıyla, %94'e karşın %80,8) ($p = 0.038$) (97).

Literatürde CD9 ile yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Meme, akciğer, osteosarkom, mesane, özefagus ve prostat kanserlerinde yapılmış olan çalışmaların hepsinde CD9 pozitif olmasının genel ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (2,3,95-103).

Bu çalışmada, 45 rektum kanserli olgunun %64 (n=29)'ünde CD9 pozitif, %36 (n=16)'ı olguda CD9 negatif bulundu. Rektum kanserli olgularda yapılan ilk çalışma olduğundan dolayı bu oranlarımız rektum dışı kanser çalışmaları ile karşılaştırıldı. Bu oranlarımız; Mhawech ve ark'ları tarafından yapılan baş ve boyun tümörlü olgulardaki oranlarla uyumlu (CD9 pozitifliği sırasıyla; %64'e %71) iken Hashida ve ark'larının kolon kanserli ve Masayuki ve ark'larının pankreas kanserli olguları oranları ile uyumlu değildi (CD9 pozitifliği sırasıyla; %64'e karşın %47 ve %38). Çalışmada, CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım sırasıyla %65'e %48 ve %82'e %46 olup istatistiksel olarak fark bulunamadı (sırasıyla, $p = 0.223$ ve $p = 0.205$). Ancak CD9 pozitif olgularda genel ve hastalıksız sağkalım oranları sayısal olarak daha uzun bulundu. Bu sonuçlarımız; Hashida ve ark'larının kolon kanserli olgularda 3 yıllık sağkalım, Masayuki ve ark'larının pankreas kanserli olgularda 1 yıllık sağkalım ve Mhawech ve ark'ları tarafından yapılan baş ve boyun tümörlü olgulardaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım ile uyumluluk göstermektedir (CD9 pozitif olgularda CD9

negatiflere göre daha yüksek). Fakat bu çalışmadaki, CD9 pozitifliğinin diğer çalışmalarla uyumlu olmaması gerçekten rektum kanserinde böyle bir etkinlik yoktur diye yorumlanabileceği gibi hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Beş yıllık lokal kontrol oranları CD9 pozitif olgularda %90 iken CD9 negatiflerde ise %66 olup istatistiksel olarak anlamlı CD9 pozitifliği lehine üstünlük bulunmaktadır ($p = 0.026$). Literatürde CD9 pozitif olmasının genel ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmesine rağmen lokal kontrol üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı. Ancak lokal kontrolü artırırken genel ve hastalıksız sağkalıma katkıda bulunmaması hasta sayımızın azlığından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz (2,3,95-103).

Transkripsiyon faktörlerin bilinen beş proteininden p50 ve p65'in heterodimer bir oluşumu olan NFkB, IKB (nükleer faktör inhibitörü kapa B) proteinleri tarafından sessiz (G0 fazındaki) hücrelerin sitoplazmasında sentezlenir ve inaktif olarak bulunur. NFkB sitokinler, γ -irradiyasyon ve bazı kemoterapötik ajanlarla fosforilasyon, ubiquitinasyon ve IKB'nin proteozom-aracılı degradasyonuna yol açarak aktive olur (74,75). IKB alfa fosforillenerek degrade olur ve sonuçta serbest kalan NFkB nükleer translokasyona katılır. Negatif dominant IKB-alfanın mutant formunda (mIKB- alfa) fosforilasyon olmaz ve NFkB'nin serbestleşmesi gerçekleşmez. Böylece IKB, NFkB sinyal transdüksiyon yolunu etkili bir şekilde bloke eder (74). NFkB'nin bazı kanser türlerinde (akciğer, mide, prostat gibi) apoptotik hücre ölümünün engellenmesinde rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur (76,77).

Çok sayıda araştırmacı tarafından pankreas kanseri (79), meme kanseri (80), kolorektal kanserler (81), hepatoselüler kanserler (82), prostat kanseri (83) ve mide kanseri (84,85) gibi çeşitli kanserlerde NFkB'nin hücre siklusu, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve antiapoptoz ile ilgili gen ekspresyonunu aktive ettiğinden tümör gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (86). Ayrıca NFkB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunun antikanser tedavi direnci açısından önemli olduğu bilinmektedir (87). NFkB transkripsiyon faktör inhibisyonunun fibrosarkoma, lenfoma, melanomanın yanı sıra mesane, meme ve skuamöz hücreli kanser hücre serilerini TNF(tumor nekrozis faktor), kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkilerine karşı sensitize ettiği gösterilmiştir (88-93).

Yıldız ve ark'larının mide kanserli 49 hasta yaptığı bir çalışmada; olguların %59 (n=29)'unda NFKB negatif, %41 (n=20)'inde NFKB pozitif boyanmıştır (lit). Her iki grup arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark saptanamamıştır. Genel sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında ise NFKB pozitif grubun genel sağkalım süresi kısa bulunmuştur ($p = 0.033$)(104).

Eroğlu ve ark'larının küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) 28 olguluk çalışmalarında, olguların %75 (n=21)'inde NFKB negatif, %25 (n=7)'inde pozitif bulunmuştur. Olguların 8 aylık progresyonsuz sağkalımları NFKB negatif olgularda %83 iken pozitif grupta %24 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p = 0.046$). Ancak NFKB negatif grupta 15 aylık genel sağkalım %41 iken pozitif grupta %33 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p = 0.94$)(105).

Yamanaka ve ark'larının mide karsinomlu 63 olguluk çalışmalarında, olguların %67 (n=42)'si NFKB negatif, %33 (n=21)'ünde pozitif bulunmuştur. 63 olgunu 47 tanesine cerrahi uygulanmıştır. 47 olgunun %72 (n=34)'sinde NFKB negatif iken %28 (n=13)'inde pozitif bulunmuştur. Genel sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında ise NFKB negatif grubun genel sağkalım süresi uzun bulunmuştur ($p = 0,015$)(84).

Bu çalışmada, olgularımızda NFKB pozitif ve negatifliği %67'e karşın %33 bulunarak Yıldız ve ark'larının ise mide kanserli ve Eroğlu ve ark'larının KHDAK'li ve Yamanaka ve ark'larının mide karsinomlu çalışmalarındaki olgularla uyumlu bulunamadı. Çalışmada, NFKB pozitif olguların 5 yıllık hastalıksız sağkalım, lokal kontrol ve genel sağkalım oranlar sırasıyla %60, %84 ve %70 iken NFKB negatif olguların %56, %75 ve %76 bulundu. NFKB pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım ve lokal kontrol açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p = 0,794$, $p = 0,362$ ve $p = 0,805$). Bu sonuç hastalıksız ve genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarının NFKB pozitif ve negatifliğinin anlamlı olduğu rektum dışı kanser çalışmaları ile uyumlu bulunamadı (84,104,105).

Sonuç olarak; lokal ileri evre opere, adjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda CD9 pozitifliğinin lokal kontrolü yükseltici etkisi bulunurken, CD9 pozitifliğinin hastalıksız ve genel sağkalıma katkısı bulunamadı. NFKB pozitifliğide aynı hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalım açısından etkinliği olmadığı

belirlendi. Ancak daha geniş hasta sayısının olduğu benzer çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Boring CC, Squires and Tong T. Cancer Statistics. CA Cancer J, Clin. 1993;43/1: 7-26
2. Mhawech P, Dulguero P, Tschanz E, Verdan C, Ares C, Allal AS. Motility related protein-1 (MRP-/CD9) expression can predict disease-free survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. British Journal of Cancer(2004) 90, 471-475
3. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, Hattori N, Taki T, Hasegawa H, Satoh S, Kobayashi N, Yamaoka Y, Miyake M. Clinical Significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. British Journal of Cancer(2003) 89, 158-167.
4. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NFkappaB transcription factors. Oncogene 1999;18(49):6853-66.
5. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. Annu Rev Immunol 1996;14:649-83.
6. Burt RW, Bishop DT, Cannon-Albright L. Population Genetics of Colonic Cancer. Cancer, 1993;70: 1719-1722
7. Küçüksu N.M. Hacettepe Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü Klinik Onkoloji. 1996;301-306
8. Fenoglio - Preiser CM, Pascal RR, Perzin KH, Tumors of the Large and Small Intestine. AFIP Fascicle, 1990;2'nd Senes

9. Levin K, Dozois R, Epidemiology and Large Bowel Cancer. World J of Surgery. 1991;15: 562 -567
10. Bilir N. Cancer Frequency in Turkey. Cancer, 1981;11:93
11. Bilir N. Cancer Occurance in Developing Countries International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publ No:75. Lyon 1986;303
12. Wogl TJ, Pepios W, Mack MG. Et al. Accurarcy of staging rectal tumors with contrast enhanced transrectal MR Imaging AJR Am J. Roentgenol 1997;168: 1427-1434
13. Marterson JA Jr, Gundersson LL. Colon and Rectum, İn. Perez CA, Bradly LW, eds Principles and practice of Radiation Oncology, 3'rd edition. Philadelphia; Lippincott- Raven,1998;1489-1510
14. Fredriksson M, Bengtsson N-O, Hardell L, Axelson O. Colon Cancer, Physical Activity and Occupational Exposures; Case -Contral Study. Cancer, 1985;63: 1838-1842
15. Levin B. Nutrition and Colocectal Cancer, Cancer. 1992;70: 1723-1726
16. Dinçol D. Diyet. Vitaminler ve Kanser Güncel Gastroenteroloji. Ocak 1997;38-46
17. Sono T, Smith LS, and Contor CR. İmmno - PCR very sensitive antigen dedection by means of specific antibody- DNA conjugates. Science, 1992;258: 120-122
18. Dia Mendis E.P. Clinical Chimica Acta, 1997;257: 157-180
19. Karvar S. Molecular biology of colon Cancer. Türk J Gastroenterol, 1995;69: 280 – 284
20. Meltzer SJ, Ahnen DJ, Battfora H, Yokota J, and Cline MJ. Proto- oncogene abnormalites in colon cancers and adenomatous polyps. Gastroenterology, 1987;92: 1174-1180
21. Daniel C. Chung. Molecular Prognostic Markers and Colorectal Cancer. The Search goes on Gastroentroenterology 1998;114:1330-1338

22. Dukes C. E. The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol Bacteriol.* 1932;35: 323
23. Meyenberg C, Hunch Boni RA, Bertschinger P, et al. Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: A prospective, comparative study for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. *Endoscopy.* 1995;27:469-479
24. Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol.* 1997;64:312-317
25. Schnall MD, Furth EE, Rosato EF, Kressel HY. Rectal tumor stage correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology.* 1994;190:709-714
26. Grene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002;236(4): 416-421
27. Macdonald JS, Avelrod R. Adjuvant therapy of colon and rectal cancer. In Ahlgren D, Macdonald JS (eds) *Gastrointestinal Oncology*, JB Lippincott Company. 1992;383-395
28. Venook A, Goodnight J, Kumar S, et al. Practice guidelines for colorectal cancer. *The Cancer Journal from Scientific American* 1996;2:3A(suppl):23-36
29. Moertel CG; Chemotherapy for Colorectal Cancer. *N Eng J. Med.* 1994; 330:16:1136-1142
30. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy with colon and rectal cancer. *JAWA*, 1990;264(11):1444-1450
31. Keighley MRB and William NS. *Surgery of Anus, Rectum and Colon*. W.B Saunders Company. London, 1993
32. Goligher J. *Surgery of the Anus Rectum and Colon*. 5th Edition, Bailliere Tindal London, 1984
33. Carman ML. *Colon and Rectal Surgery* Lippincott Company, Philadelphia, 1984

34. Andican A. Maingot Abdominal Operasyonlar, çeviri. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 1989.
35. Heilderberg CG, Chaudhuri NK, Dannenberg P, et al. Fluorinated pirimidines. A new Class of tumor inhibitory compounds. Nature, 1957;179:663-666
36. Vietti T, Eggerding F, Aaleriote F. Combined effect of Xradiation and 5-Fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. J Natl Cancer Inst. 1971;47:865-870
37. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-Fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet, 1969;2:865-867
38. Gastrointestinal Tumor Study Group; Prolongation of the disease-free Interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med; 1985;312: 1465-1472
39. Douglass HO, Jr Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. N Engl J Med. 1986;315:1294-1295
40. Krook J, Moertel C, Wieand H, et al. Radiation versus sequential chemotherapy radiation- chemotherapy. A study of the North Central Cancer Treatment Group, Duke University and the Mayo Clinic (Abstr). Proc ASCO 1986;5:82
41. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991;324:709-715
42. Gastrointestinal Tumor Study Group Radiation Therapy and fluorouracil with or without MeCCNU for the treatment of patients with surgically adjuvant adenocarcinoma of the rectum (Abstr). Proc ASCO, 1990;9:106
43. O'Connell M, Wieand H, Krook J, et al. Lack of value for MeCCNU as a component of effective rectal cancer surgical adjuvant therapy, interim analysis of intergroup Protocol 86:47-51 (Abstr), Proc ASCO, 1991;1:134
44. O'Connell M, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-Infusion Fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med, 1994;331:502-507

45. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma. *N Engl J Med*, 1990;322:352-358
46. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU+leucovorin (FU-LV), 5-FU+levamisole(FU-LEV), and 5-FU+leucovorin+levamisole (FU+LV+LEV) in patient with Duke's B and C carcinoma of colon; first report of NSABP C-04 (Abstr). *Proc ASCO*, 1996;15:25
47. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*, 1998;16:1:295-300
48. Thierry A, Corrado B, Lamia MB, Matilda N, Josep T, Tamas H, Clare T, Marta Z, Philip C, John B, Isabella TF, and Aimery de Gramont for the 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 Eng J Med*, 2004;350:23:2343-2351
49. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, et al; Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto Trial. *Can J Surg* 1977;20:335-338
50. Duncan W. Adjuvant radiotherapy in rectal cancer: the MRC Trials. *Br J Surg* 1985;72:59-62
51. Roswit B, Higgins GA Jr., Keehn R. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer* 1975;35:1597-1602
52. Higgins GA, Humprey EW, Dwight RW, et al: Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum: Veterans Administration Surgical Oncology Group trial II. *Cancer* 1986;58:352-359
53. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-614

54. Horn A, Halvorsen JF, Dahl O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:823-828
55. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma . Result of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-1214
56. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist H, et al: The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: a prospective randomized trial. *Cancer* 1995;75:2269-2275
57. Stocholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized Study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:423-430
58. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, et al. Long-term results of a randomized trial short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994;30:1602-1606
59. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-1610
60. Pahlman L, Glimelius B, Cedermark B, et al: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 1997;336:980-987
61. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, et al: Adjuvant radiation therapy for rectal carsinoma, predictors of outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;32:41-50
62. Rich TA, Skipper JM, Ajani JA et al: Preoperative infusional chemoirradiation for stage T3 rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-1029
63. Chan RS, Tyler DS, Anscher MS, et al. Preoperative radiation and chemoterapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:779-787
64. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al: Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by 5FU and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84

65. Willet CG. The role of radiation therapy and 5-fluorouracil in colon and rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:300-305
66. Rosia J. Gastrointestinal Trect in Ackerman's Surgical Pathology, 8 end Edition. J Rossai (ed) Mosby st.Louis 1996;589-781
67. Griffin MP, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Bearth RW Jr., Melton LJ M. Predictors of survival after curative resection of carsinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60:2318-2324
68. Shirouzu K, Isomoto M, Morodomi T and Kakegama T. Carcinomatous Lymphatic Permation. *Cancer* 1995;75:4-10
69. Lapertosa G, Baracchni P, Fulcheri E, Tanzi R. Prognostic value of the immunocytochemical detection of extramural venous invasion in Dukes colorectal adenocarcinomas, A Preliminary Study. *Am J Pathol*, 1989;135:939-945
70. Patt DJ, Brynes RK, Vandiman JW, Coppleson LW. Mesocolic Lymph Node is an important prognostic indicator for patients with carsinoma of the sigmoid colon. An immunomorphologic Study. *Cancer* 1975;35:1388-1397
71. Boucheix C, Benoit P, Frachet P, Billard M, Worthington R.E, Gagnon J, Uzan G. Molecular Cloning of CD9 Antigen. *The Journal of Biological Chemistry*,1991vol.266,117-122
72. Nakamura K, Mitamura T, Takahashi T, Kobayashi T, Mekada E. Importance of the Major Extracellular Domain of CD9 and the Epidermal Growth Factor (EGF)-like Domain of Heparin-binding EGF-like Growth Factor for Up-regulation of Binding and Activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000,vol.275, 18284-18290
73. Lee C H, Jeon T T, Kim S h, Song Y S. NFKB as a potential molecular target for cancer therapy. *BioFactors* 29(2007) 19-35
74. Valentine BA, Edward MS, Edward , et al. Tumor metastasis and the reciprocal regulation of prometastatic and antimetastatic factors by nuclear factor kB. *Cancer Res* 60,6557-62, 2000.

75. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor-kB in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17,3-9, 1997.
76. Jones DR, Broad RM, Madrid LV et al: Inhibition of NF-kB sensitizes non-small cell lung cancer cells to chemotherapy induced apoptosis. *Ann Thorac Surg* 70,930-937, 2000.
77. Ismail H, Lessard L, Mes-Masson AM et al: Expression of NF-kB in prostate cancer lymph node metastases. *The Prostate* 58, 308-313, 2004.
78. Karin M. NFkB and Cancer: Mechanisms and Targets. *Molecular Carcinogenesis* (2006) 45:335-361
79. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Chiao PJ. Overexpression of urokinase-type plasminogen activator in pancreatic adenocarcinoma is regulated by constitutively activated RelA. *Oncogene* 1999;18(32):4554-63.
80. Biswas DK, Dai SC, Cruz A, Weiser B, Graner E, Pardee AB. The nuclear factor kappa B (NF-kappa B): a potential therapeutic target for estrogen receptor negative breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(18):10386-91.
81. Lind DS, Hochwald SN, Malaty J, Rekkas S, Hebig P, Mishra G, et al. Nuclear factor-kappa B is upregulated in colorectal cancer. *Surgery* 2001;130(2):363-9.
82. Tai DI, Tsai SL, Chang YH, Huang SN, Chen TC, Chang KS, et al. Constitutive activation of nuclear factor kappaB in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2274-81.
83. Chen CD, Sawyers CL. NF-kappa B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2002;22(8):2862-70.
84. Yamanaka N, Sasaki N, Tasaki A, Nakashima H, Kubo M, Morisaki T, et al. Nuclear factor-kappaB p65 is a prognostic indicator in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2004;24(2C):1071-5.
85. Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, et al. Nuclear factorkappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):4136-42.

86. Arlt A, Vorndamm J, Muerkoster S, Yu H, Schmidt WE, Folsch UR, et al. Autocrine production of interleukin 1beta confers constitutive nuclear factor kappaB activity and chemoresistance in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2002;62(3):910-6.
87. Milligan SA, Nopajaroonsri C. Inhibition of NFkappa B with proteasome inhibitors enhances apoptosis in human lung adenocarcinoma cells in vitro. *Anticancer Res* 2001;21(1A):39-44.
88. Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS Jr. TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappaB. *Science* 1996; 274(5288):784-7.
89. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM. Suppression of TNF- alpha-induced apoptosis by NF-kappaB. *Science* 1996;274(5288):787-9.
90. Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM, et al. Aberrant nuclear factor kappaB/ Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest* 1997;100(12):2952-60.
91. Shattuck-Brandt RL, Richmond A. Enhanced degradation of I-kappaB alpha contributes to endogenous activation of NF-kappaB in Hs294T melanoma cells. *Cancer Res* 1997;57(14):3032-9.
92. Jeremias I, Kupatt C, Baumann B, Herr I, Wirth T, Debatin KM. Inhibition of nuclear factor kappaB activation attenuates apoptosis resistance in lymphoid cells. *Blood* 1998;91(12):4624-31.
93. Batra RK, Guttridge DC, Brenner DA, Dubinett SM, Baldwin AS, et al. IkappaBalpha gene transfer is cytotoxic to squamous-cell lung cancer cells and sensitizes them to tumor necrosis factor-alpha-mediated cell death. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21(2):238-45.
94. Gündoğ M, Postoperatif konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre II-III rektum kanserli olgularda nücleolar organizasyon bölgesi (NOR) proteinlerinin prognostik önemi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri* 2008.
95. Sho M, Adachi M, Taki T, Hashida H, Konishi T, Huang C, Ikeda N, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nakano H, Miyake M. Transmembrane 4

- Superfamily as a prognostic factor in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 79, 509–516 (1998).
96. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Adachi M, Huang C L, Taki T, Kasugai T, Ishiguro S, Nakamori S, Miyake M. Immunohistochemically detected expression of motility-related protein-1 (MRP-1/CD9) in lung adenocarcinoma and its relation to prognosis. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 74, 205–211 (1997)
 97. Huang C, Kohno N, Ogawa E, Adachi M, Taki T, Miyake M. Correlation of Reduction in *MRP-1/CD9* and *KAI1/CD82* Expression with Recurrences in Breast Cancer Patients *American Journal of Pathology*, Vol. 153, No. 3, September 1998
 98. Miyake M, Nakano, Itoi S, Koh T, Taki T. Motility-related Protein-1 (MRP-1/CD9) Reduction as a Factor of Poor Prognosis in Breast Cancer. *Cancer Research* 56. 1244-1249, March 15. 1996.
 99. Higashiyama M, Tam T, Leki Y, Adachi M, Huang C, Koh T, Kodama K, Doi O, Miyake M. Reduced Motility Related Protein-1(MRP-1/CD9) Gene Expression as a Factor of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research* 55. 6040-6044, December 15, 1995
 100. Kubistaa B, Erovicb B M, Klingera H, Sulzbacherc I, Triebe K. CD9 expression is not a prognostic factor in human osteosarcoma. *Cancer Letters* 209 (2004) 105–110.
 101. Mhawech P, Herrmann F, Coassin M, Guillou L, Iselin C E. Motility-Related Protein 1 (MRP-1/CD9) Expression in Urothelial Bladder Carcinoma and its Relation to Tumor Recurrence and Progression *American Cancer Society DOI* 10.1002/cncr.11698 2003.
 102. Uchida S, Shimada Y, Watanabe G, Li Z G, Hong T, Miyake M, Imamura M. Motility-related protein (MRP-1/CD9) and KAI1/CD82 expression inversely correlate with lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer* (1999) 79(7/8), 1168–1173

103. Zvieriev V, Wang J C, Chevrette M. Over-expression of CD9 does not affect in vivo tumorigenic or metastatic properties of human prostate cancer cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 337 (2005) 498–504.
104. Yıldız O G, Soyuer S, Soyuer I, Uçar K, Gündoğ M, Kaplan B, Özkan M. Gastrektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapi uygulanan mide karsinomlu olgularda NF-KB'nin prognostik önemi. Türk Onkoloji Dergisi 2007;22(2):69-73
105. Eroğlu C, Soyuer I, Soyuer S, Yıldız O G, Orhan O, Gündoğ M, Özkan M, Er Ö, Altınbaş M, Kaplan B. Eşzamanlı Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde NFkB'nin Prognostik Önemi. UHOD 3,15, 138-143, 2005.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Serkan KAPLAN'a ait, "Postoperatif Konkomitan Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Evre II -III Rektum Kanserli Olgularda Nuclear Factor Kappa B ve CD9/ Motility Related Protein-1'in Prognostik Önemi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 26.02.2010

İmza

Başkan Prof. Dr. Ali ÜNAL İmza

Üye Prof. Dr. İsin SOYUER İmza

Üye Doç. Dr. Serdar SOYUER İmza

Üye Yrd. Doç. Dr. Oğuz Galip YILDIZ İmza

Üye Yrd. Doç. Dr. Okan ORHAN İmza