



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

REKTUM KANSERİNDE E2F1'in
PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan UZER

KAYSERİ – 2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**REKTUM KANSERİNDE E2F1'in
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan UZER

**Danışman
Doç. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bilimi tarafından
TSU-11-3804 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2013

TEŞEKKÜR

Zorlu cerrahi eğitimim süresince beni fedakarca destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri ve sonsuz sabırları olan, varlık sebebim rahmetli babam Adem UZER'e, canım annem Nezahat UZER'e ve canım kardeşim Hikmet UZER'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecince emek, destek, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen, her zaman içinengin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ'a,

Cerrahi eğitimim süresince mesleğimde en iyi şekilde yetişmem için benden değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve mensubu olmakla her zaman için onur duyduğum Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Yücel ARITAŞ, Prof. Dr. A. Zeki YILMAZ, Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER, Prof. Dr. Engin OK, Prof. Dr. K. Can KÜÇÜK, Doç. Dr. Alper C. AKCAN, Yrd. Doç. Dr. Tarık A. ARTIŞ, Yrd. Doç. Dr. Muhammet AKYÜZ ve Öğr. Gör. Dr. Bahadır ÖZ'e,

Ayrıca yaşamım boyunca saygıyla anacağım, anabilim dalımızın kurucusu, güzide insan rahmetli Prof. Dr. Yaşar YEŞİLKAYA'ya,

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını minnetle anacağım, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm araştırma görevlisi ve cefakar kardeşlerime,

Anabilim dalımızda fedakarca çalışan servis, poliklinik ve ameliyathane personeline,

Tez çalışmam süresince çalışmalarımın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Kemal DENİZ hocama, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK hocama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hasan UZER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. REKTUM	4
2.2. E2F1.....	23
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	26
3.1. HASTA GRUPLARININ BELİRLENMESİ	26
3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	27
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CA 19-9	: Karsino Antijen 19-9
CEA	: Karsino Embriyogenik Antijen
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
AR	: Anterior Rezeksiyon
LAR	: Low Anterior Rezeksiyon
ark.	: Arkadaşları
ERUS	: Endorektal Ultrasonoğrafi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
US	: Ultrasonoğrafi
LN	: Lenf Nodu
p	: Standart Sapma
GSK	: Genel Sağkalım
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
PME	: Parsiyel Mezorektal Eksizyon
BT	: Bilgisayarlı Tomoğrafi
PET	: Pozitron Emisyon Tomoğrafisi
Rb	: Retinoblastom
vb.	: ve benzeri
PBS	: Phosphate Buffered Saline
TBS	: Tris-Buffered Saline
PA-MRG	: Faz Sıralı Manyetik Rezonans Görüntüleme
MAC	: Modifiye Astler Coller

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Rektumun anatomisi	5
Şekil 2.	Rektumun komşulukları.....	5
Şekil 3.	Rektumun arterleri.....	6
Şekil 4.	Rektumun venleri	7
Şekil 5.	Rektumun lenfatikleri	7
Şekil 6.	Abdominoperineal rezeksiyon	17
Şekil 7.	Low anterior rezeksiyon	18
Şekil 8.	Hücre siklusu dönemleri	23
Şekil 9.	E2F1'in hücre döngüsünün regülasyonunda rolü.....	24
Şekil 10.	E2F1'in nükleer (A), sitoplazmik (B) ve hem nükleer hem de sitoplazmik (C) boyanması	27
Şekil 11.	Olguların genel sağkalım eğrisi.....	32
Şekil 12.	E2F1 ile nükleer boyanma dereceleri	33
Şekil 13.	E2F1 ile sitoplazmik boyanma	34
Şekil 14.	E2F1 ile nükleer boyanma	35
Şekil 15.	Evre-sağkalım ilişkisi	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Adenomatöz poliplerde malign dönüşüm riskini artıran faktörler	10
Tablo 2.	Evreye göre sağkalım oranları	22
Tablo 3.	Uygulanan cerrahi	29
Tablo 4.	Olguların histopatolojik özellikleri.....	30
Tablo 5.	Olguların grade ve evreye göre dağılımı	31
Tablo 6.	Evre-nükleer boyanma ilişkisi.....	37

REKTUM KANSERİNDE E2F1'in PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Amaç: Rektum kanseri olan hastalarda E2F1'in potansiyel prognostik bir belirteç olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal metod: Ocak 2005–Aralık 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde rektum kanseri nedeniyle küratif rezeksiyon uygulanan 86 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellik ve tanıtıcı bilgi verileri, patoloji verileri; hasta dosyalarından, hastane bilgi sisteminden ve patoloji raporlarından elde edilmiştir. Evreleme, AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2010 kolon ve rektum kanseri evreleme kriterlerine göre yapılmıştır. Hastaların parafin bloklanmış tümör doku örneklerine immünohistokimyasal çalışmalar yapılarak nükleer ve sitoplazmik E2F1 boyanmaları değerlendirilmiştir. Veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi.

Bulgular: Beş yıllık takipte hastaların 34'ü (%41.5) sağ idi, 7 (%0.9) hastada lokal nüks tespit edildi. Beş yıllık genel sağ kalım %43.7 (standart hata±%3.3) bulunmuştur. Olguların 12 aylık sağ kalım oranı %84, 24 aylık sağ kalım oranı %71, 36 aylık sağ kalım oranı %54, 48 aylık sağ kalım oranı %43 ve 60 aylık sağ kalım oranı %41 olarak bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız olguların ortalama sağ kalım süreleri 50.8 ± 4.1 ay olarak hesaplanmıştır. E2F1 ile nükleer boyanmasına göre olgular değerlendirildiğinde; nükleer boyanma görülmeyen olguların 12 aylık sağ kalım oranı %79, 24 aylık sağ kalım oranı %69 ve 36 aylık sağ kalım oranı %59 olarak hesaplanmıştır. Güçlü nükleer boyanma gösteren grupta; 12 aylık sağ kalım %86, 24 aylık sağ kalım oranı %71 ve 36 aylık sağ kalım oranı %57 olarak hesaplanmıştır. Nükleer boyanma durumuna göre değerlendirildiğinde; güçlü nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %60 ve zayıf nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %28 bulunmuştur. Nükleer boyanma derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.017$). E2F1 ile sitoplazmik boyanma değerlendirildiğinde; sitoplazmik boyanma gösteren olgularda 12 aylık sağ kalım %79, 24 aylık sağ kalım %60, 36 aylık sağ kalım %50, 48 aylık sağ kalım %47 ve 60 aylık

sağ kalım %38 olarak hesaplanmıştır. E2F1 ile sitoplazmik boyanma görülen olgularda %48 ortalama genel sağ kalım oranı bulunmuşken, sitoplazmik boyanma görülmeyenlerde %56 ortalama genel sağ kalım oranı bulunmuştur. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamsız bulunmuştur ($p=0.408$).

Sonuç: Bu çalışmada, E2F1 ile güçlü immünohistokimyasal nükleer boyanma görülen rektum kanserli hastalarda sağ kalım oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, E2F1.

PROGNOSTIC VALUE OF E2F1 IN RECTAL CANCER

ABSTRACT

Aim: Whether E2F1 is a potential prognostic marker in patients with rectal cancer?

Material and Methods: 86 patients who treated with curative resection because of rectal cancer in the Erciyes University Faculty of Medicine, Department of General Surgery between January 2005-December 2007 were included in the study and analyzed retrospectively. Patients' demographic characteristics and identifying information datas and pathology datas were obtained from the patient files, pathology reports and hospital information system. Staging, made according to the criteria of the AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2010 staging of colon and rectal cancer. Nuclear and cytoplasmic staining of E2F1 were performed as immunohistochemical studies on paraffin embedded and blocked tumor tissue samples of patients. The findings of the study were assessed with using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20.

Result: In the 5-year follow-up period, 34 (41.5%) of the patients were alive. Local recurrence were identified in 7 (0.9%) patients. 5-year overall survival was 43.7% (standard error $\pm$ 3.35%). 12-month survival rate of the patients were 84%, 24-month survival rate of 71% , 36-month survival rate of 54%, 48-month survival rate of 43%, 60-month survival rate of 41%. The mean survival time of patients in the study were 50.8 ± 4.1 months, respectively. When the patients were evaluated according to E2F1 nuclear staining, survival rate of nuclear unstained cases for 12-month was 79% , 24-month 69% and 36-month 59%. 12-month survival was 86% , 24 month survival 71%, and 36 month survival - rate of 57% was calculated in the group with a strong nuclear staining. According to the state of nuclear staining the average overall survival in patients with strong nuclear staining was 60% and 28% for weak nuclear staining. There was significant statistical difference between groups according to their degree of nuclear staining ($p=0.017$). When the cases were evaluated according to cytoplasmic staining with E2F1 12-month survival of the cases cytoplasmic stained were 79%, 24-month survival 60%, 36-month survival 50%, 48-month survival 47% and 60-month survival 38%. The average overall survival rate of patients with E2F1 cytoplasmic

staining observed were $48.0 \pm 4.6\%$ and $55.9 \pm 7.9\%$ for the patients with unstained. This was insignificant as statistically ($p=0.408$).

Conclusion: In this retrospective study it is shown that the survival rates are higher in immunohistochemical strong nuclear staining with E2F1 positive rectal cancer patients.

Keywords: Rectal cancer, E2F1.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm kanser olgularının yaklaşık %10'unu kolorektal kanserler oluşturmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık bir milyon hastaya kolorektal kanser tanısı konulmakta ve yılda yaklaşık beşyüz bin kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. 2006 yılında Amerika'da 106,000 hasta kolon kanseri ve 41,000 hasta rektum kanseri tanısı almıştır. Aynı yıl içinde 56,000 hasta bu iki hastalıktan ölmüştür. Bu sonuçlar kolorektal kanserleri her iki cinste üçüncü en sık görülen kanser yapmakta, erkeklerde kanserden ölüm nedenlerinin ikinci en sık ve kadınlarda ise kanserden ölüm nedenlerinin üçüncü en sık nedeni haline getirmektedir. Kolon ve rektal kanser cerrahisinden sonra %3-%6 mortalite bildirilmektedir[1].

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[2].

Rektum kanserli olguların prognozu, tanı sırasındaki evre ile doğrudan orantılı olup ektramural tümörün yayılımına, cerrahi sınırlarda tümör yokluğuna, lenf nodu ve uzak metastaz varlığına bağlıdır[3].

Primer tedavi şekli cerrahidir. Rektum kanserlerinin eksizyonel ya da rezeksiyonel yöntemlerle tedavisi yaklaşık 250 yıl önce başlamıştır. Miles, 1908 yılında alt rektum tümörlerinde abdominoperineal rezeksiyonu (APR) standart bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Günümüzde yeni tekniklerin gelişmesi ve özellikle de staplerlerin

kullanılmaya başlanması ile aşağı yerleşimli rektum tümörlerinde sfinkter koruyucu ameliyatlara ön plana çıkmaya başlamıştır. Burada amaç postoperatif yaşam konforunu arttırmak ve hastaları kolostomiden kurtarmaktır[4].

Total mezorektal eksizyon (TME) 1982 yılında Heald tarafından tanımlanıp yaygın olarak kullanılmaya başladıktan sonra lokal nüks oranları % 3 civarına düşmüş ve 5 yıllık sağkalım oranları % 80'lere çıkmıştır[5].

Günümüzün standart tedavi yöntemi TME'dir. TME öncesi yapılan künt disseksiyonda, mezorektal dokunun tam olarak çıkartılamaması ya da yırtılmasına bağlı %40'lara ulaşan lokal nüks oranları mevcuttur. TME, rektumun damar ve lenfatiklerini içeren yapının bir bütün olarak çıkarılmasıdır. Bu tekniğin temel dayanağı, mezorektumun hastalığın son dönemine kadar tümör yayılımına karşı koruyucu kılıf oluşturan bir yapı olmasıdır. Günümüzde TME birçok ülkede rektum kanserinin cerrahi tedavisinde standart uygulama halini almıştır[6].

Sadece cerrahi tedavi uygulanması sonrası %5-50 arasında değişen oranlarda lokal nüksün ortaya çıkması ve nüks tedavisinin daha da zor olması nedeni ile adjuvan tedavi arayışları ortaya çıkmıştır[7].

Yapılan çalışmalarda evre II ve III rektum kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulamalarının lokal hastalık kontrolü üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak tedavinin planlanma zamanı ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir[8].

Preoperatif KRT'yi tercih edenler, tümör evre veya boyutu düşürerek radikal cerrahi oranını arttırdıklarını ve preoperatif dönemde tümör oksijenasyonun daha iyi olması nedeni ile radyoterapinin preoperatif dönemde daha etkili olabileceğini savunmaktadırlar[9].

Neoadjuvan tedavi sonrası rektum kanserli hastalarda %30'lara varan patolojik tam yanıt alındığı bilinmekle birlikte, hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır. Bundan dolayı KRT'den yeterli fayda sağlanamayacak hastalara da KRT protokolü uygulanabilmektedir. Uygulanacak KRT protokolünden önce hastaların tedaviye olacak yanıtlarının öngörülmesi büyük avantajlar sağlayacaktır[10].

Rektum kanserinin KRT'ye yanıtının tahmin edilmesinde ve uygun hasta grubunun seçilebilmesi için DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) tamiri, apoptozis ve hücre siklusunun regülasyonu ile ilişkili bir çok moleküler belirteç araştırılmıştır. Ancak günümüzde KRT'ye yanıtın öngörülmesinde hiçbiri kesin olarak kanıtlanmamıştır.

E2F1; DNA replikasyonu, mitoz, DNA onarımı, diferensiyasyon ve otofaji gibi birçok biyolojik prosesi hem baskılayan hem de aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca apoptozu da tetikleyebilir[11].

E2F1 moleküllerinin birikimini kontrol eden yolağın çeşitli parçalarının bozulması büyüme kontrolünün kaybına ve çeşitli kanserlerin gelişimine yol açar. Örneğin, E2F1'in tiroid ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında rol oynadığı, ekspresyonunun adriamisin veya etoposid tedavisi sonrası medulloblastom, gliom, akciğer, kolon ve mesane kanserlerini indüklediği gösterilmiştir[12, 13].

Bu noktada E2F1, bazı tümör tiplerinde kemosenitivite ve radyosenitivite ile ilişkili olabilecek bir madde olarak bildirilmektedir.

Sabah M. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada malign GİST'lerde (Gastrointestinal Stromal Tümör) E2F1'in nükleer pozitiflik oranını daha fazla bulmuşlar ve bunu agresif davranışla ilişkilendirmişlerdir[14].

KRT protokollerinin yan etkilerden kaçınabilmek, tedaviden fayda görecekt hastaları önceden tespit edebilmek için KRT'nin survey ve rekürrense faydasını önceden bildirebilecek moleküler prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Böylece hastanın tolere edebileceği tedavi stratejileri geliştirilebilecektir. Daha önce rektum kanserlerinde çalışılmamış olan E2F1'in mide kanserinde, baş ve boyun kanserlerinde prognostik bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Aynı etkiyi rektum kanserinde de gösterebileceği ile ilgili çalışma yoktur. Yukarıda da belirttiğimiz gibi E2F1 ve rektal kanserde sağ kalım ilişkisi bugüne kadar çalışılmamıştır.

Çalışmamızın amacı bu eksikliği gidererek, rektum kanseri tanısıyla küratif cerrahi uygulanan hastalarda E2F1'in potansiyel prognostik bir belirteç olup olmadığının araştırılmasıdır.

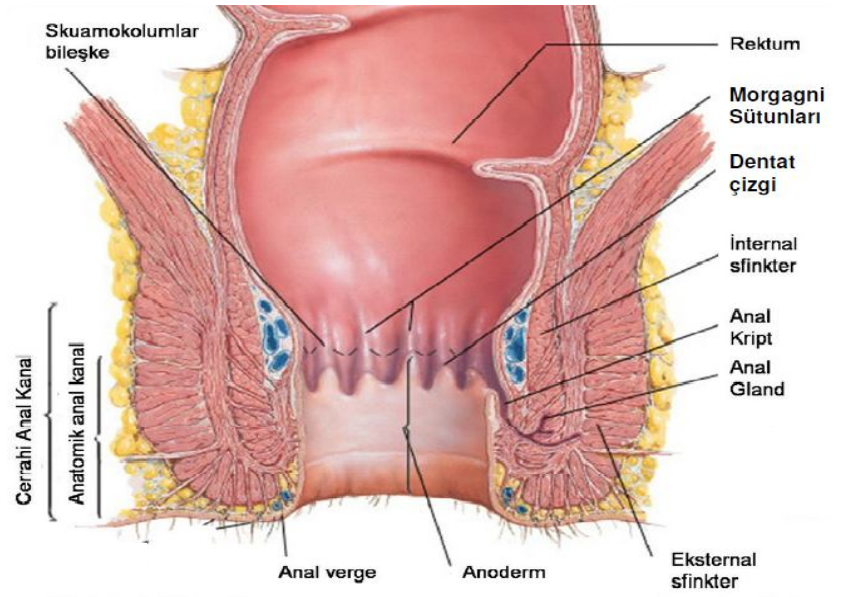
2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM

2.1.1. Rektum anatomisi

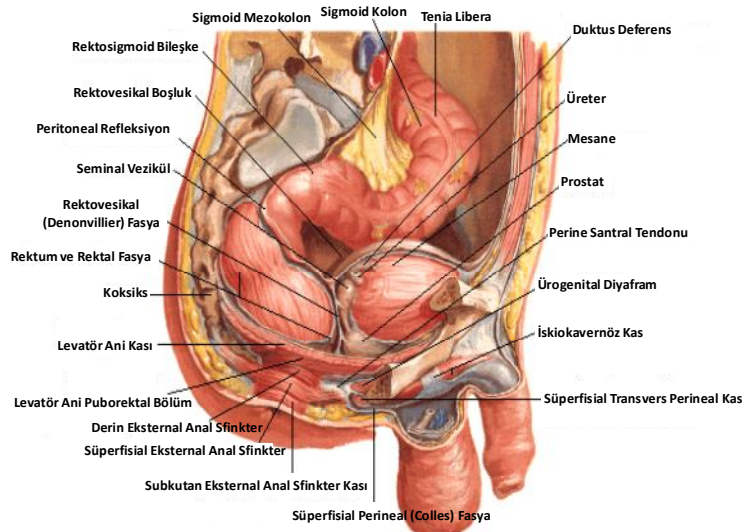
Rektum 13-15 cm uzunluğunda, sigmoid kolon ile anal kanal üst sınırı arasında kalan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Sakral 3. vertebra seviyesinden başlayarak anüs aracılığı ile dışarı açılır. Sigmoid kolon, promontorium hizasında aşağıya ve sakrum konkavitesine doğru döner. Burası rektosigmoid köşe adını alır. Bu düzeyde kolonun üç tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar. Rektum, sakrum konkavitesine uygun olarak öne, aşağıya doğru 13-15 cm boyunca iner, koksiksin 2-3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner, levator kasların içinden geçerek yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki anal kanalı oluşturarak anüste sonlanır. Anatomistler ve cerrahlar farklı anal kanal tanımı kullanırlar. Anatomik anal kanal, anal verj ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 3-4 cm lik bölümdür. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortalarında bir konumda bulunur. Cerrahi uygulamalarda ikinci tanım kabul görmektedir [15, 16] (Şekil 1).

Rektum klasik olarak 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt bölümlere ayrılmaktadır. Pratikte her bölümün 5 cm uzunluğunda olduğu kabul edilir. Bu ayrımın önemi rektum lezyonlarının, özellikle de rektum kanserlerinin yerleşimlerinin saptanması ve yerleşim yerine göre yapılacak cerrahi girişimin belirlenmesine yöneliktir.



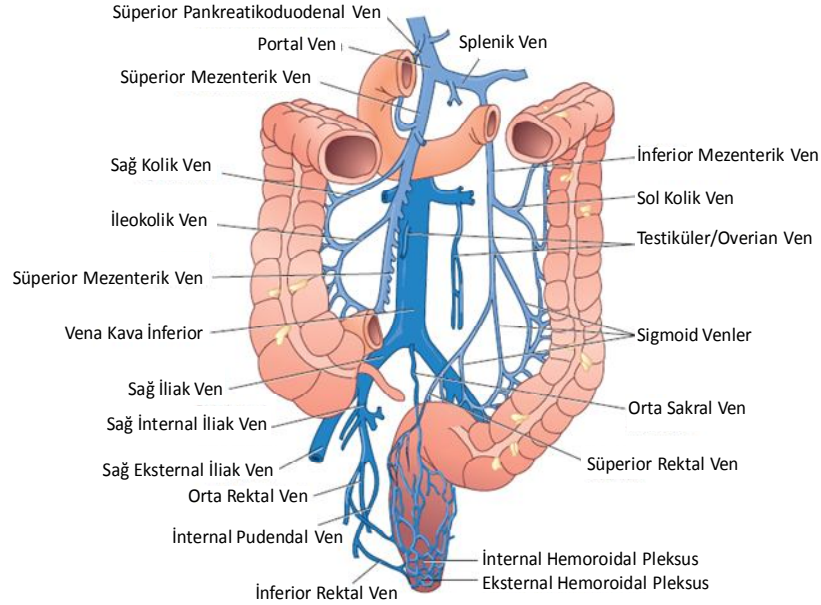
Şekil 1. Rektumun anatomisi

Rektum posteriorunda 3., 4. ve 5. sakral vertebralar, koksiks, süperior rektal arter ve ven, priformis kası, sakral pleksus, koksigeal kaslar ve levator ani ile komşuluk gösterir. Kadında rektum anteriorda; periton kıvrımlarının üzerinde uterus, vajinanın üst parçası, excavatio rectouterina ve bu parçadaki ileum kıvrımları ile komşudur. Periton kıvrımlarının altında ise vajinanın alt bölümü ile komşuluk yapar. Erkeklerde rektum anteriorda; mesane fundusu ve vesica seminalis, duktus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur [3] (Şekil 2).



Şekil 2. Rektumun komşulukları

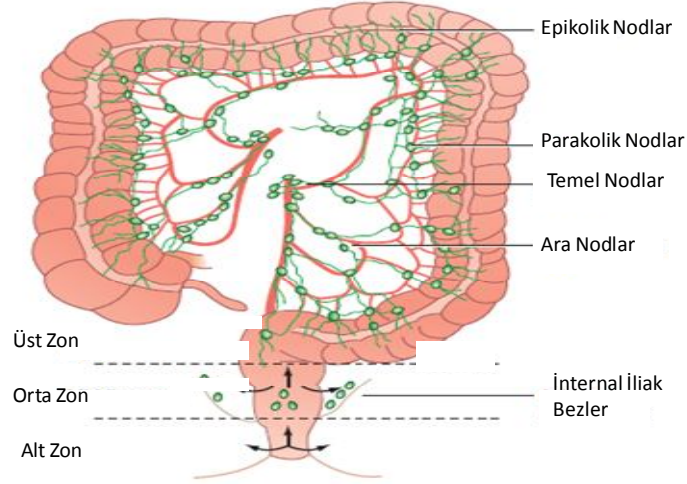
İnferior mezenterik ven portal vene, internal iliak ven de vena kava inferiora dökülür. Bu venlerin birbirleriyle yaptıkları, anastomozlar sonucunda rektum çevresinde portokaval anastomoz meydana gelir [17, 19] (Şekil 4).



Şekil 4. Rektumun venleri

2.1.1.1.4. Rektumun lenfatik drenajı

Üst rektal bölge lenf damarlarında bir kısmı süperior rektal arterler boyunca uzanır. Pararektal lenf nodları ve sigmoid mezokolon alt parçası içindeki lenf nodlarından geçerek inferior mezenterik lenf nodlarına yükselir. Anal kanal ve rektumun 1/3 alt kısmının drenajı internal iliak lenf nodlarıdır [17, 20] (Şekil 5).



Şekil 5. Rektumun lenfatikleri

2.1.1.1.5. Rektumun innervasyonu

Sempatik lifler pelvik ve inferior mezenterik pleksustan, parasempatik lifler 2-4. sakral sinirlerden gelir. Bu sinirler rektum arterlerini takip ederek inferior-superior rektal pleksusları yaparlar [17].

2.1.2. Rektum Kanseri

2.1.2.1. Etiyoloji ve risk faktörleri

Kolorektal kanserler her iki cins birlikte ele alındığında Avrupa’da prostat ve meme kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserlerin %30’u rektum kanseridir ve rektum kanseri de tüm kanserlerin %13’ünü oluşturmaktadır. Kolorektal kanserler ile rektum ve kolon kanserleri ayrı ayrı düşünüldüğünde epidemiyoloji, etiyoloji ve risk faktörleri arasında herhangi bir farklılık tanımlanmamıştır [21, 22].

2.1.2.1.1. Genetik faktörler

Tüm tümörlerde olduğu gibi rektal kanserlerde de kromozomlarda değişiklikler mevcuttur. Moleküler genetik çalışmalarla; erken dönemde adenomdan karsinoma dönüşte gen mutasyonu ve kromozomal delesyon olduğu ispatlanmıştır. Familial polipozis sendromlarında Ras onkogen aktivasyonu ve 6., 17., 18. kromozomlardaki

delesyonların etkin olduğu bildirilmiştir. Ailevi kanserler, kolorektal kanserlerin %5 kadarını oluştururlar [23].

2.1.2.1.2. Diyet faktörleri

Çevre riski faktörlerinden en önemlisi; diyet alışkanlıklarıdır. Hayvansal yağdan zengin gıdalarla beslenen toplumlarda kolorektal kanser görölme sıklığı artmıştır. Özellikle doymamış yağların adenomdan kansere dönüşümde etkili olduğu gösterilmiştir. Karoten, selenyum, C ve E vitaminleri, retinoidler ve bitki yağları kolorektal kanser riskini azaltır. Diyetset kalsiyum alımında azlık ve D vitamini eksikliği kanser riskini artırır[24].

2.1.2.1.3. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

2.1.2.1.3.1. Ülseratif kolit

Kolorektal kanser riski hastalık başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra giderek artar. Tutulan segment uzunluğuyla, kanser riski doğru orantılıdır. Daha az diferansiye kolorektal kansere neden olur. Diğer kanserlere göre multisentrisite oranı daha yüksektir[25].

2.1.2.1.3.2. Crohn hastalığı

Kanser görölme oranı normal popölasyona oranla 4-20 kat daha fazladır. Kanser sıklıkla inflamasyonlu, striktürlü ve fistüllü segmentte ortaya çıkar. Tanıda gecikme siktir ve mortalite oranı yaklaşık % 80 olarak bildirilmiştir [26, 27].

2.1.2.1.4. Premalign lezyonlar

Tübüler adenomlar, villoz adenomlar, tübülovilloz adenomlar premalign lezyonlardır. Adenomların malignite potansiyelini belirleyebilecek 4 ana faktör vardır:

1. Boyut: 5-6 mm çapında hemen hemen hiç risk yokken 1-2 cm arasında %5, 2 cm'nin üzerinde % 10'luk risk vardır.

2. Sap: Sesil poliplerin malignitede rolü % 50'den fazla, pedinküllü poliplerin karsinoma dönüşme riski % 10 civarındadır.
3. Villoz yapılar: Villoz komponent arttıkça malignite potansiyeli artar.
4. Displazi: Displazi arttıkça risk artar [28].

2.1.2.1.4.1. Adenom-karsinom süreci

Kolorektal kanserler kolon ve rektum mukozasını döşeyen epitel hücrelerinden köken almaktadırlar. Normalde yaşam süreleri kısa olan kolon döşeyici epitel hücreleri mukozadaki kript yapılarının tabanında yerleşmiş kök hücrelerinden olgunlaşır ve yaşam sürelerini tamamladıklarında mukozal yüzeyde apoptozis ile ölmektedirler. Bu hücreler besinlerle alınan kimyasallar, bakteriler ve bunların ürettiği kimyasal faktörler gibi toksik ve karsinojenik etkenlerle temas halinde bulunmaktadırlar. Bu faktörlerin ve bazı kalıtsal genetik faktörlerin etkisiyle epitel hücrelerinin yenilenme hızı artar, bunun sonucunda hızla çoğalan hücrelerde olgunlaşma yetersizlikleri meydana gelerek, displastik hücre ve neoplastik hücreye dönüşüm gerçekleşmektedir. Bu süreçte klinik olarak ortaya çıkan tablo ise adenom varlığıdır. Adenomların morfolojik özellikleri tek bir anormal öncü hücreden gelişen neoplastik hücrelerin çoğalmasını şeklindedir. Erken dönemde neoplastik değişiklikler olarak da adlandırılan “displastik” değişiklikler tek kript odağında görülürler ve bu lezyonlar ‘aberran kript odağı’ olarak isimlendirilmektedir. Bu neoplastik hücreler öncelikle bazal membran üzerinde yüzeyde çoğalırlar ve ilerde bağırsak lümenine doğru büyüyen adenomatöz polipleri oluşturmaktadırlar. Adenomatöz polipleri oluşturan displastik hücreler ileri dönemde bazal membranı aşp, mukozanın destek dokusu olan ‘lamina propria’ alanları içerisine infiltre olabilmektedirler [29].

Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ve büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığı da kanser gelişme riskini artırmaktadır. Tübüler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, tubulovillöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda %40 civarında bildirilmektedir [30]. Polip boyutu 2 cm’den büyük olduğunda da kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır [31] (Tablo 1).

Tablo 1. Adenomatöz poliplerde malign dönüşüm riskini artıran faktörler

Yüksek Risk	Düşük Risk
♣ Boyut (> 1.5 cm)	♣ Küçük boyut (< 1 cm)
♣ Flat veya sesil (sapsız) olması	♣ Saplı olması
♣ Ciddi displazi	♣ Orta displazi
♣ Skuamöz metaplazi varlığı	♣ Metaplastik alan olmaması
♣ Villöz yapının varlığı	♣ Tubuler yapının olması
♣ Polipozis sendromları (multipl polipler	♣ Tek polip

2.1.2.2. Rektum kanserinin histopatolojisi

Tüm maligniterlerde olduğu gibi rektum kanserlerinde de histopatolojik olarak tümörün makroskopik özellikleri, histolojik alt tipleri ve derecesi bilinmelidir. Bu ana özelliklere ek olarak rektal kanserlerin histopatolojik özelliklerini araştırırken invazyon sınırı, peritümöral inflamasyon, lenfatik ve venöz invazyon gibi diğer bazı noktaların da değerlendirilmesi önemlidir.

2.1.2.2.1. Makroskopik özellikleri

Rektal kanserlerdeki in situ lezyonlar polipoid veya flat olabilmektedir. Submukozada sınırlı olan erken kanserler ise sıklıkla polipoid, saplı, yarı saplı veya sapsız (sesil) olarak görülebilmektedir. Ek olarak bazen flat lezyonlar mukoza ile aynı seviyede veya mukozadan hafif kabarık da olabilirler ancak hiçbir zaman mukozanın kalınlığının iki katını geçmemektedirler. İlerlemiş kanserlerin ise (submukozadan daha derin invazyonu olan kanserler) dört tipi bulunmaktadır:

1. Polipoid
2. Ülsere-keskin sınırlı
3. Ülsere-sınırları belli olmayan

4. Diffüz infiltrate tip

Rektal kanserlerde en sık sınırları belirgin olan ülsere kanserler görülürken en az görülen ise diffüz infiltrate tiptir [29].

2.1.2.2.2. Rektum kanserinde yayılım

Rektum kanseri lenfatik yol, hematojen yol ve direkt yol ile yayılır [32].

2.1.2.2.2.1. Direkt yayılım: Az ve orta derece malign tümörler yavaş ilerleyerek mukozayı infiltrate edip kas tabakasına yayılır. Ülseratif lezyonlar ise daha çok sirküler tarzda yayılarak anüler tarzda tümörler oluşturur. Perirektal yağ dokusuna penetrasyon yavaştır ve tümör uzun zaman boyunca fasya propria ile sınırlanmış olarak kalır. 1/3 üst rektum tümörlerinde direkt yayılma bağırsak serozasına olur ve retrovezikal boşlukta tümör nodülleri görülebilir. Tümör diferansiyasyonu kötü ise pelvik peritonda çok sayıda metastatik nodül olabilir. Prostat, vesikula seminalis, mesane tabanı, vajina ve uterus gibi komşu organ metastazları erken dönemde gelişir. 1/3 üst rektum tümörleri sigmoid kolon veya ince bağırsak anslarını infiltrate edip fistüllere de yol açabilir [33].

2.1.2.2.2.2. Distal yayılım

Rektal kanserlerde özellikle distale doğru olan yayılım sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilmesi şansı ve lokal nüks gelişmesi ihtimali ile yakından ilgilidir. Yakın zamana kadar klasik kitaplarda radikal bir rezeksiyon için rezeksiyon sınırının tümörden 5 cm distale kadar uzatılması gerekliliği savunulurdu. Ancak Karajia distal rezeksiyon sınırı 1 cm üzeri 110 hasta ile 1 cm altında olan 42 hastayı karşılaştırdığı serisinde iki grup arasında lokal ve sistemik nüks oranları açısından fark saptamamıştır. Bu gerçek stapler aletlerinin getirdiği cerrahi kolaylıkla birleşince orta ve alt rektum tümörlü hastaların pek çoğu için sfinkter koruyucu cerrahi mümkün hale gelmiştir. APR artık sadece dentat çizgiye çok yakın tümörler için uygulanır olmuştur. Son 20 yıl içinde APR oranları %48'lerden %14'lere kadar düşmüştür[34-36].

2.1.2.2.2.3. Lenfatik yayılım

Tümör intramural lenfatik plexusu tutar ve hemoroidal ganglionlara oradan da inferior mezenterik lenf bezleri ve yukarı doğru paraaortik ganglionlara yayılır. Aşağı doğru ve lateral lenfatik yayılım daha ziyade geç dönemde ve normal lenfatik yolun tümörle

tıkanması durumunda retrograt bir lenf akımının oluşması ile görülür. Tümör dentat line'i geçerse inguinal lenf nodlarında tutulum olabilir. Rezeke edilen radikal cerrahi materyallerinin incelenmesinde olguların yaklaşık %50'sinde lenfatik metastaz görülmüştür [32].

2.1.2.2.4. Venöz yayılım ve klinik önemi

Hematojen yayılımla metastaz esas olarak portal sistem yoluyla karaciğere olur. Çok daha az olarak akciğer, beyin ve kemik metastazları görülebilir. Histolojik olarak incelenmiş olan piyeslerin damar invazyonu varlığı direkt olarak karaciğer metastazı ve sağ kalım ile ilgilidir. Özellikle büyük ve kalın duvarlı damarların invazyonu karaciğer metastazları açısından çok daha anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak damar invazyonu varlığı ve derecesi ile yakından ilişkili olan karaciğer metastazı varlığı rektum kanserinin gidişi için net bir prognostik faktördür [33].

2.1.2.3. Klinik bulgular

Kolorektal kanserli hastaların çoğu, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanınmaktadır. Erken evrede hastalar asemptomatiktir veya şüpheli karın ağrısı, meteorizm, bağırsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir[37]. Özellikle alt kadrantları tutan karın ağrıları kramp tarzında olup, bağırsak hareketleri ile birlikte artıp azalabilirler. Bağırsak alışkanlığındaki değişiklikler dışkılama sıklığı, dışkının kıvamı ve şekli ile ilgilidir. Dışkılama sıklığı tıkanmaya yol açan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan veya kanamaya yol açan tümörlerde artmaktadır [37].

Rektal kanserli hastaların bir kısmı tıkanma gibi akut semptomlarla hekime başvurabilirler. Rektal tıkanma ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanma hastaların %10'undan azında ortaya çıkmakta ve bu tablo acil tanı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu hastalar gaz gaita çıkaramama, bulantı-kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzındaki karın ağrısı yakınmaları ile acile başvurmaktadır[37].

Çok nadir olarak, rektal kanserlerin ilk bulgusu, metastaz yaptığı organa ait klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya yol açabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir [38, 39].

2.1.2.4. Kolorektal kanserlerde tanı

2.1.2.4.1. Rektal tuşe ve endoskopik incelemeler:

Rektal tuşe klinik muayenenin ilk basamağı olmalıdır. Rektal tuşe ile tümörün yeri, boyutları, anal girime olan mesafesi, morfolojisi, çevre dokular ile olan ilişkisi saptanabilir. Ancak tümör infiltrasyonuna bağlı fiksasyonla tümör etrafındaki yoğun inflamasyona bağlı fiksasyonun ayırt edilmesinin zor olduğu akılda tutulmalıdır[40, 41]. Muayeneyi yapan kişinin deneyimi ile doğru tanı yüzdesi artar (%80), ancak parmakla rektumun ilk 8-10 cm'lik bölümünün incelenebilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır[42, 43]. Bu nedenle rektal tuşe ile başlanılan klinik muayene mutlaka endoskopik incelemeyle tamamlanmalıdır.

Rijid sigmoidoskop tüm rektumun incelenmesi için yeterli olmasına karşın, %2-7 oranında değişen senkron kolon tümörü olasılığı nedeniyle rektum tümörü şüpheli hastalarda total kolonoskopi yapılmalıdır [44]. Endoskop ile tümörün yerleşimi, boyutları, morfolojik özellikleri, anal girimden uzaklığı saptanabilir, biopsi alınabilir. Ancak erken kolorektal kanser tanısının gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca rektum tümörlerinin çoğunluğunun heterojen olması nedeniyle tek bir biyopsinin tümörün gerçek morfolojisini tanımlayamayacağı düşünülerek, birden çok biyopsi alınmalıdır [45].

2.1.2.4.2. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Ultrasonoğrafi (US), endorektal ultrasonoğrafi (ERUS), bilgisayarlı tomoğrafi (BT), sanal kolonoskopi, faz sıralı (phased array) manyetik rezonans görüntüleme (PA-MRG) ve son zamanlarda özellikle nüks düşünülen vakalarda kullanılabilecek pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET-BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile sadece lümen içi değerlendirme yapılmaz, komşu dokulara yayılım ve sistemik yayılım açısından çok değerli bilgiler elde edilebilir [46].

2.1.2.5. Kolorektal kanserlerde evreleme

Tümör invazyonunun prognostik önemi ilk kez 1930'da Chutbert Esquire Dukes tarafından ifade edilmiş olup, 1932'de yeniden gözden geçirilmiştir [47]. Dukes, rektal tümörlerin invazyon derinliğini A'dan C'ye sınıflandırmıştır. 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 lenf nodu (LN) metastazı olmayan olguları C1, arter kökünde metastaz olan olguları C2 olarak adlandırmıştır. Klinikopatolojik modifiye Dukes sınıflamasına ilave edilen D kategorisi ise, omental implantasyon, peritoneal yayılım ve potansiyel cerrahi kürü engelleyecek alanlara yayılmış tümörü temsil etmektedir. Daha sonraları Dukes sınıflaması geliştirilerek tüm kolonu, disemine metastazı, diferansiasyon, tümör morfolojisini ve histopatolojisini içeren subgruplara bölünmüştür [48, 49].

Astler ve Coller 1954 yılında bağırsak duvarında tümör derinliğinin önemine dayanarak B ve C’yi iki alt gruba ayırarak Modifiye Astler Coller (MAC) sınıflamasını oluşturmuşlardır. B1 ve C1’de kanser bağırsak duvarına sınırlı iken, B2 ve C2’de kanser bağırsak duvarını aşmıştır. Bu sistemde uzak metastaz bildirilmediğinden Turn-bull ve ark. karaciğer, akciğer vb. gibi organlarda metastaz olan hastaları D evresi olarak bildirmişlerdir[50].

En son American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından TNM evrelemesi yapılmıştır. 2010 yılında bu sınıflama tekrar revize edilerek son halini almıştır.

2.1.2.6. Neoadjuvan tedavi

Son yıllarda rektum kanserinin tanı, evreleme ve tedavi alanındaki gelişmeler lokal nüks oranlarındaki azalma üzerinde büyük rol oynamıştır. Rektum kanserinin temel tedavisi cerrahidir ve cerrahi tedavi, rektum kanserli hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktördür. Adjuvan tedavi ile elde edilen olumlu onkolojik sonuçlar nedeniyle neoadjuvan tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir. Rektum adenokarsinomları kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) duyarlı tümörlerdir. Kemoterapi ve radyoterapinin ameliyat öncesi uygulanmasının (neoadjuvan tedavi) adjuvan tedaviye üstünlükleri şöyle sıralanabilir: negatif sınırlarla çıkartılamayacak tümörlerde küçülme sağlayarak anrezektabl veya sınırda rezektabl olan tümörlerin rezektabilité oranlarını ve evre gerilemesiyle distal yerleşimli tümörlerde tümör boyutunun küçültülerek sfinkter koruyucu girişim şansını artırmak, vasküler yapıların bütünlüğünün korunması nedeniyle tedavi etkinliğinin artması, patolojik tam yanıt olasılığı, tedavinin

tamamlanma oranlarının daha yüksek olması, toksik yan etkilerin daha az olması, lokal kontrol ve hatta sağkalım oranlarında artma sağlanabilmesidir. Neoadjuvan tedavi sırasında kullanılan kemoterapötik ajanın radyoduyarlaştırıcı etkisi sayesinde evre gerilemesi sağlanan olguların oranında artma sağlanmaktadır[51, 52].

Ameliyat öncesi dönemde uygulanan RT, adjuvan tedaviye göre daha etkili olmaktadır. Çünkü bu dönemde girişim yapılmamış pelvik dokularda mikroçevre bozulmamıştır ve dokuların kapiller dolaşımı ve oksijenizasyonu daha iyidir. İntestinal anslarda pelvise inmedikleri için radyasyon enteriti ve yapışıklık gibi RT'nin olumsuz etkilerinin gelişme riski daha azdır. Diğer yandan neoadjuvan tedavinin dezavantajları ise tümörün küçülmesi ve hatta kaybolmasıyla patolojik evrenin değişmesine neden olması, ameliyat öncesi dönemde radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki tüm ilerlemelere rağmen hatalı olarak yüksek evrelenmiş olgularda gereksiz tedavi uygulanması riski olması, tedavi sırasında gelişebilecek ödem, fibrozis ve yapışıklık nedeniyle diseksiyon tekniğinin güçleşmesi, ameliyat sonrası dönemde artmış tromboemboli riski, fistül gelişme riski ve ışınlanan ve etraf bölge kemik yapılarında fraktür riski olmasıdır. Rektum kanserli hastalarda, T3 veya T4, veya lenf nodu tutulumu durumunda neoadjuvan tedavi endikasyonu vardır. Bu hasta grubunda ameliyat öncesi dönemde KRT uygulanmalı ve ameliyat sonrası dönemde de KT rejimi tamamlanmalıdır. Eğer bu tedavi mümkün değilse patolojik evreleme sonrası adjuvan tedavi yapılmalıdır. Neoadjuvan RT iki temel protokole göre uygulanmaktadır. Kısa süreli, günlük 500cGy olarak toplam 2500cGy olmak üzere veya uzun süreli, günlük 180cGy, 25 gün boyunca toplam 4500 cGy olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Uzun süreli rejimde tedavi bittikten 4-8 hafta sonra cerrahi girişim yapılmaktadır. Bu sayede RT'nin tümör küçültücü ve evre geriletici etkisinden yararlanılmakta ve sfinkter koruyucu girişimler yapılabilmektedir. Kısa süreli RT uygulamasında ise tedavi bitiminden on gün sonra ameliyat planlanmaktadır ve bu uygulamada RT'nin tümör hücrelerinin canlılığını azaltıcı etkisinden yararlanılmakta ve ameliyat sırasında çevreye olabilecek implantasyonun engellenmesi amaçlanmaktadır. Kısa süreli ve uzun süreli protokolde uygulanan dozlar, biyolojik etkinlik yönünden eşittir. Genellikle Kuzey Avrupa ülkeleri tarafından tercih edilen kısa süreli radyoterapide kemoterapi uygulanmayıp tedavi bittikten on gün sonra cerrahi girişim yapılmaktadır. Uzun süreli protokol ise ülkemizde ve Amerika'da tercih

edilmekte olup RT ve KT ile kombine edilmekte olup tedavi bittikten sonra RT etkilerinin ortaya çıkması için 4-8 hafta beklenmektedir.

Postoperatif olarak yapılan adjuvan tedavinin en büyük avantajı patolojik olarak evrelemenin kesin olarak yapılması ve bunun sonucunda doğru endikasyonla tedavinin verilebilmesidir. En büyük dezavantajı ise distaldeki tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansının az olması ve cerrahi sonrasında oluşan hipoksik ortamda adjuvan tedavi etkinliğinin azalmasıdır.

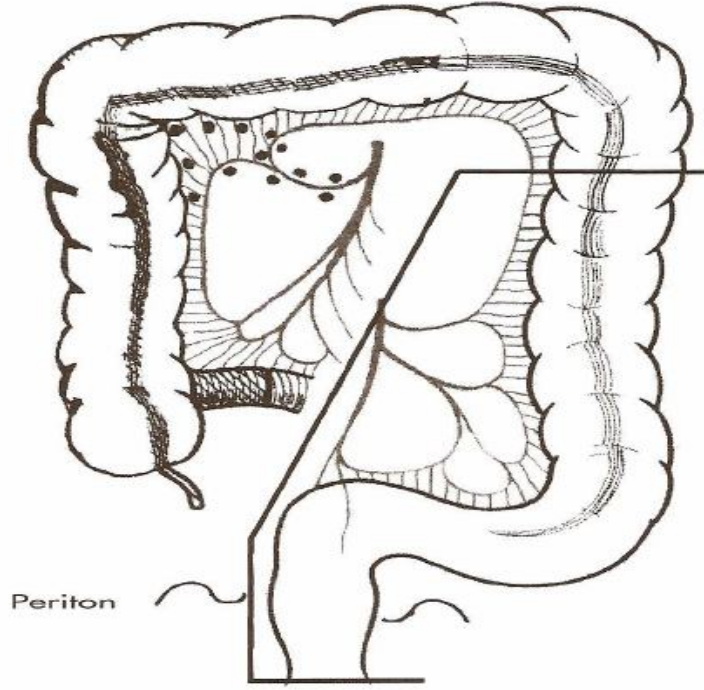
2.1.2.7. Cerrahi tedavi seçenekleri

Rektum kanserinde hastalar, lokal rekürrens açısından farklı risklere sahip olmaları nedeniyle farklı cerrahi yöntemlerle tedavi edilmektedirler [53]. Tedavide 4 amaç belirlenmektedir:

1. Lokal kontrolün sağlanması,
2. Uzun dönem sağ kalım,
3. Anal sfinkter, mesane ve cinsel fonksiyonların korunması,
4. Yaşam kalitesinin yüksek tutulması.

Rektum kanserlerinin cerrahi tedavisinde tümörün yerleşimine (orta, üst ve alt) ve evresine göre cerrahi seçenekleri değerlendirilmektedir. T1N0 gibi erken evre tümörlerde lokal eksizyonlar uygulanırken, T1N0 dışındaki tümörlerde tümörün rektumun kendi içerisindeki yerleşim yeri önem kazanmaktadır.

Abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu) yaklaşık 100 yıldır kullanılan oldukça radikal bir cerrahidir. Abdominoperineal rezeksiyon; sigmoid kolon ve mezosu, rektum ve mezorektum, levator ani kasının büyük bir bölümü, anal sfinkter, anüs, anal kanal ve çevredeki deri ve deri altı dokunun organın lenfatikleri ile birlikte bütün halinde çıkarıldığı bir operasyondur (Şekil 6).



Şekil 6. Abdominoperineal rezeksiyon

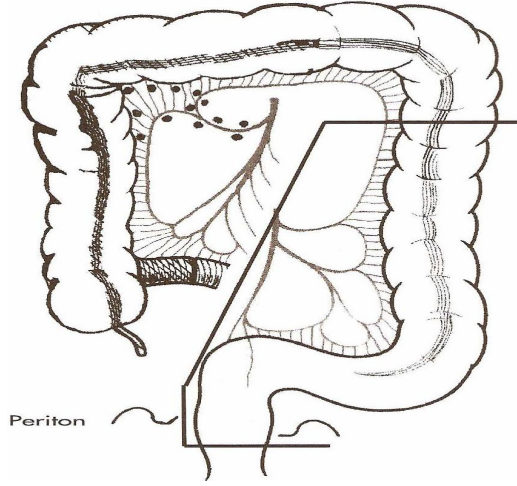
Çok geniş bir cerrahi olması ve sfinkter fonksiyonlarının korunamıyor olması nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksektir [54, 55]. Ancak stapler aletlerinin kullanıma girmesi ile sfinkter koruyucu cerrahiler geliştirilmiştir ve bu operasyonlarla morbiditenin azaltılması nedeniyle Miles operasyonu ancak çok aşağıda yerleşen rektum tümörlerinde ve anal kanal tümörlerinde kullanılır hale gelmiştir. Son 20 yılda abdominoperineal rezeksiyon oranları %48'lerden %14'e kadar düşmüştür [56].

Sfinkter koruyucu cerrahiler arasında ise total mezorektal eksizyon (TME), parsiyel mezorektal eksizyon (PME) ve low (aşağı) anterior rezeksiyon (LAR) bulunmaktadır.

TME; orta-alt rektum tümörlerinde rektumun lenfovasküler yapıları içeren mezorektumun kendisini saran mezorektal fasya ile birlikte bütün olarak çıkarılmasıdır.

PME; ise üst rektumda yerleşen tümörlerin orta-alt rektumdaki tümörlerden farklı biyolojik davranışa sebep olmaları ilkesine dayanarak geliştirilmiştir. Rektumdaki tümörün alt sınırı dentate çizgiden itibaren 11. cm'den aşağıya geçmiyorsa PME

uygulanabilmektedir. PME’de 5 cm distaldeki mezorektal dokuyu içine alacak şekilde parsiyel mezorektal eksizyon yapılır. LAR ise ameliyat tekniği olarak TME’ye çok benzerdir sadece rektum rezeksiyonundan sonra anastomozun peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatlara için kullanılmaktadır[56] (Şekil 7).



Şekil 7. Low anterior rezeksiyon

Lokal eksizyon ise T1N0 tümörlerde uygulanmaktadır. Radikal operasyonlara göre morbidite ve uzun dönem fonksiyonel problemler çok daha azdır. Ancak T1 tümörlerde bile lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal rekürrens %7 ile %40 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda uzun süreli takipte lokal eksizyon ile tedavi edilen hastaların %50’sinde eninde sonunda lokal nüks nedeniyle radikal cerrahilere gerek duyulduğu gösterilmiştir. Transanal endoskopik mikrocerrahi ise daha yukarı yerleşimli olan lokal eksizyon tekniği ile ulaşılamayan tümörlerde kullanılmaktadır [57].

2.1.2.8. Prognoz

Kolorektal kanserli hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %70’i ilk 2 yılda, %90’ı ise ilk 5 yılda meydana gelir [58, 59]. Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir [58, 59].

Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

2.1.2.8.1. Yaş

Kolon kanserinin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülür. Bunda yaşlılara göre daha ileri evrede tanı konulabiliyor olması önemli bir etkidir. Ayrıca, aynı evredeki hastalarda bile prognoz, gençlerde yaşlılardan daha kötüdür[60].

2.1.2.8.2. Cinsiyet

Birçok çalışmada prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak bunun nedeni kesin olarak belirlenememiştir[61].

2.1.2.8.3. Serum CEA (Karsino embriyogenik antijen) düzeyi

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde 5 ng/ml'nin altındadır[62]. CEA'nın 5 ng/ml'den yüksek serum seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir. Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılamaz. Kolon kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesinde kullanılır. Tedavinin başlangıcında ve aktif tedavi süresince 2-3 ayda bir ölçülmektedir [62, 63].

2.1.2.8.4. Serum CA 19-9 düzeyi

Nüksde anlamlıdır. Operasyon sonrası dönemde hasta izleminde yararlı olduğu bildirilmektedir [62, 64].

2.1.2.8.5. Tümör lokalizasyonu

Sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar varsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır[65].

2.1.2.8.6. Tümörde inflamatuvar reaksiyon

Tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt varlığı daha iyi prognozla ilişkilidir. Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde müsküler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Tümör

stromasının eosinofiller ve S-100 protein (+) dentritik hücreler ile infiltrasyonu da iyi prognoz göstergesidir[61].

2.1.2.8.7. Lokal yayılım

Polipe rastlantısal olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir [58, 66].

2.1.2.8.8. Obstrüksiyon

Bazı çalışmalarda obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur[67]. Obstrüksiyon nedeniyle acil koşullarda ameliyata girilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğu belirlenmiştir[68].

2.1.2.8.9. Perforasyon

Bağırsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda kür yoktur, çünkü bağırsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olur [58, 65].

2.1.2.8.10. Vasküler invazyon

Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir[58, 67, 69].

2.1.2.8.11. Perinöral invazyon

Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağkalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir[58, 65, 70].

2.1.2.8.12. Mikroskopik patoloji

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda grade I kolon tümörlerinde prognozun grade III-IV tümörlerden daha iyi olduğu görülmüştür. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük

hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur [71, 72].

2.1.2.8.13. Nöroendokrin hücre varlığı

Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir [73].

2.1.2.8.14. Lenf nodu tutulumu

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu metastazının varlığıdır[58, 66]. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergelerdir. Dörtten az lenf nodu tutulanlarda 5 yıllık sağkalım %44, dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda 5 yıllık sağkalım %6'dır [65, 71, 74]. İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır [58].

2.1.2.8.15. Evre

Kolon karsinomlarında en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresidir[58, 66, 70, 71]. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında evre I için %99, evre II için %85, evre III için %67 ve evre IV için %14'dür. Tablo 2'de tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir [58, 75].

Tablo 2. Evreye göre sağkalım oranları

EVRE	5 YILLIK SAĞ KALIM
I	%99
II	%85
III	%67
IV	%14

2.1.2.8.16. Anjiogenez

Neovaskularizasyon, tümör büyümesinde kritik öneme sahiptir. Tümör anjiyogenezisi çeşitli karsinomlarda çok yoğun çalışılan bir konudur. Aşırı damarlanmanın saptanması, lokal rekürrens ve metastaz görülme sıklığında artış, sonuç olarak ise sağkalımda kısalma ile ilişkilidir [76].

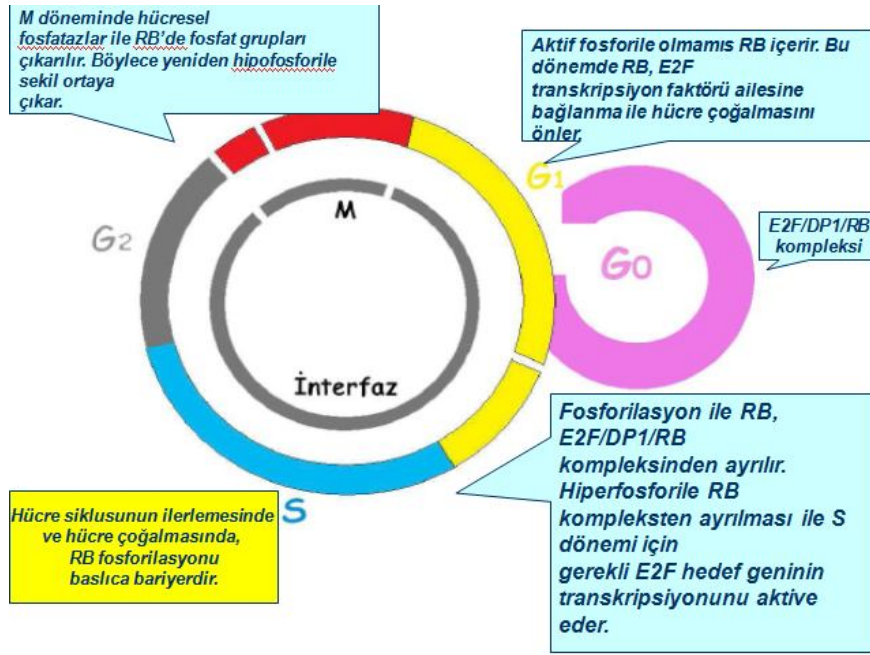
2.1.2.8.17. DNA içeriği ve DNA ploidi

Tümörün flow sitometri ile incelenen DNA içeriği tümör hücrelerinin biyolojik davranışı konusunda bilgi verir ve önemli bir prognostik faktördür [77].

2.2. E2F1

Yaşam için en önemli işlemler arasında yer alan hücre döngüsü, çoğaltıcı ve çoğalmayı önleyici uyarıların karşılıklı olarak dengelenmesi yolu ile düzenlenmektedir. Bu uyarılardaki düzensizlik tümör gelişimine yol açmaktadır. Retinoblastoma (Rb) geni hücre döngüsünün ana düzenleyicisidir. Bir çocukluk çağı göz tümörü olan retinoblastomalarda delesyona uğrayan bir gen olarak ortaya çıkarılan Rb genin, tümör baskılayıcı bir gen olduğu sonradan belirlenmiştir [78].

pRb proteini, çoğalmayan (dingin) hücrelerde, E2F transkripsiyon faktörleri ile birlikte bir kompleks halinde bulunur. pRb'nin siklin-bağımlı kinazlar tarafından fosforlanması üzerine, E2F'ler serbest kalır ve böylece hedef genlerini aktif hale getirebilir. İlk belirlenen E2F olan E2F1, sıklıkla çoğaltıcı genleri uyarmakla birlikte, çoğalmayı engelleyen genleri de uyarabilir. Bunun sonucu olarak, p53 hücre döngüsünü durdurur veya programlı hücre ölümüne (apoptoz) neden olur [78] (Şekil 8).



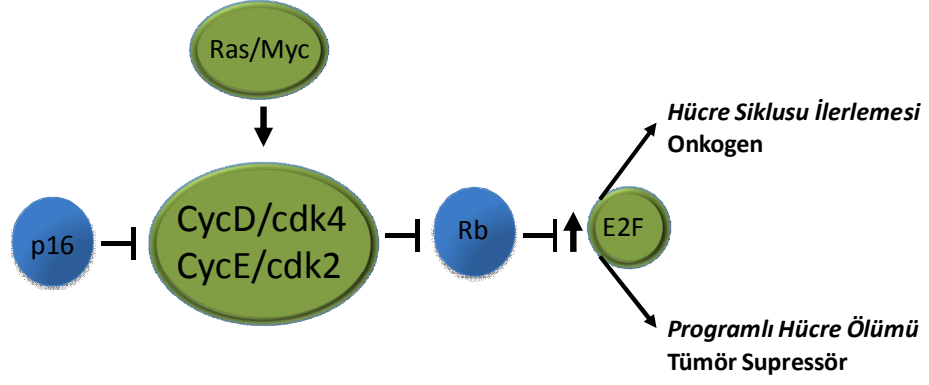
Şekil 8. Hücre siklusu dönemleri

Retinoblastom-E2F (Rb-E2F1), sinyal yolu hücre döngüsünün ve diferansiyasyonunun önemli bir regülatörüdür ve disfonksiyonu onkogeneze yol açabilmektedir. E2F'ler Rb proteinin temel hücresel hedefleridir. Rb-E2F kompleksi, Rb fosforillenene kadar hücreleri G₁ fazında tutar. Fosforillenen Rb, E2F'leri kompleksten serbestleştirir, bu şekilde aktifleşen E2F'ler, hücreleri S fazına sokan genlerin transkripsiyonunu aktive ederler [12]. E2F transkripsiyonel ailesi 6 üye içermektedir; (E2F1-6). E2F gen ailesinin hücre döngüsünün regülasyonunda multiple fonksiyonları olduğu bulunmuştur. E2F moleküllerinin birikimini kontrol eden yolağın çeşitli parçalarının bozulması büyüme kontrolünün kaybına ve çeşitli kanserlerin gelişimine yol açar [12]. Örneğin, E2F1'in tiroid [12] ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında rol oynadığı [79], ekspresyonunun adriamisin veya etoposid tedavisi sonrası medulloblastom, gliom, akciğer, kolon ve mesane kanserlerini indüklediği gösterilmiştir [13].

Ayrıca kolon karsinomlarında E2F1'in tümör supresör olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir [80].

Daha önceki çalışmalarda E2F1'in onkogen olabileceği söylenmişse de [81], son çalışmalar E2F1'in tam tersine tümör supresör gen olarak apoptozu bazı normal ve

malign hücre tiplerinde indükleyerek rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu ikili etkinin hücre tipine, hücre ortamına, etki eden faktörlerin yoğunluğuna göre onkogen veya tümör supresör gen yoluna yöneldiği bildirilmiştir[82] (Şekil 9).



Şekil 9. E2F1'in hücre döngüsünün regülasyonunda rolü

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. HASTA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı ve Onkoloji Anabilim Dallarının ortak çalışmasıyla gerçekleştirildi.

Ocak 2005-Aralık 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde rektum kanseri nedeniyle küratif rezeksiyon uygulanan 82 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya ait istatistiksel analiz Kasım 2012'de yapılmıştır.

Değerlendirme kapsamına aldığımız hastalara ait ad ve soyad, hastane protokol numaraları, yaş, cinsiyet, adres, telefon numarası gibi demografik özellik ve tanıtıcı bilgi verileri, operasyon tarihleri, yapılan operasyon, lokal nüks gibi perioperatif dönem bilgileri, tümörün histolojik tipi, diferansiasyonu, tümör çapı, çıkarılan lenf düğümü sayısı ve tutulumu, lokal invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır gibi patoloji verileri hasta dosyalarından, hastane bilgi sisteminden ve patoloji raporlarından elde edilmiştir. Hastaların aldıkları kemoterapinin tipi, uygulanan kür sayısı ve almışlarsa radyoterapi tedavisi gibi değişkenler değerlendirilmek üzere bilgisayar ortamında Microsoft® Excel® 2007 programı kullanılarak kaydedildi.

Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak yada nüfus müdürlüğünden araştırılarak son durumları hakkında bilgi alınmıştır. Genel

sağ kalım verileri 30 Ekim 2012 tarihi itibarıyla güncelleştirildi. Lokal nüks, pelviste, perinede veya anastomoz çevresinde histolojik, radyolojik veya klinik olarak tümör saptanması olarak kabul edildi. Genel sağ kalım süresi (GSK), operasyon tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağ kalım süresi (HSK), operasyon tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Evreleme, AJCC 2010 kolon ve rektum kanseri evreleme kriterlerine göre yapılmıştır. Hastaların parafin bloklanmış tümör doku örnekleri Patoloji Anabilim Dalı arşivinden sağlandı.

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

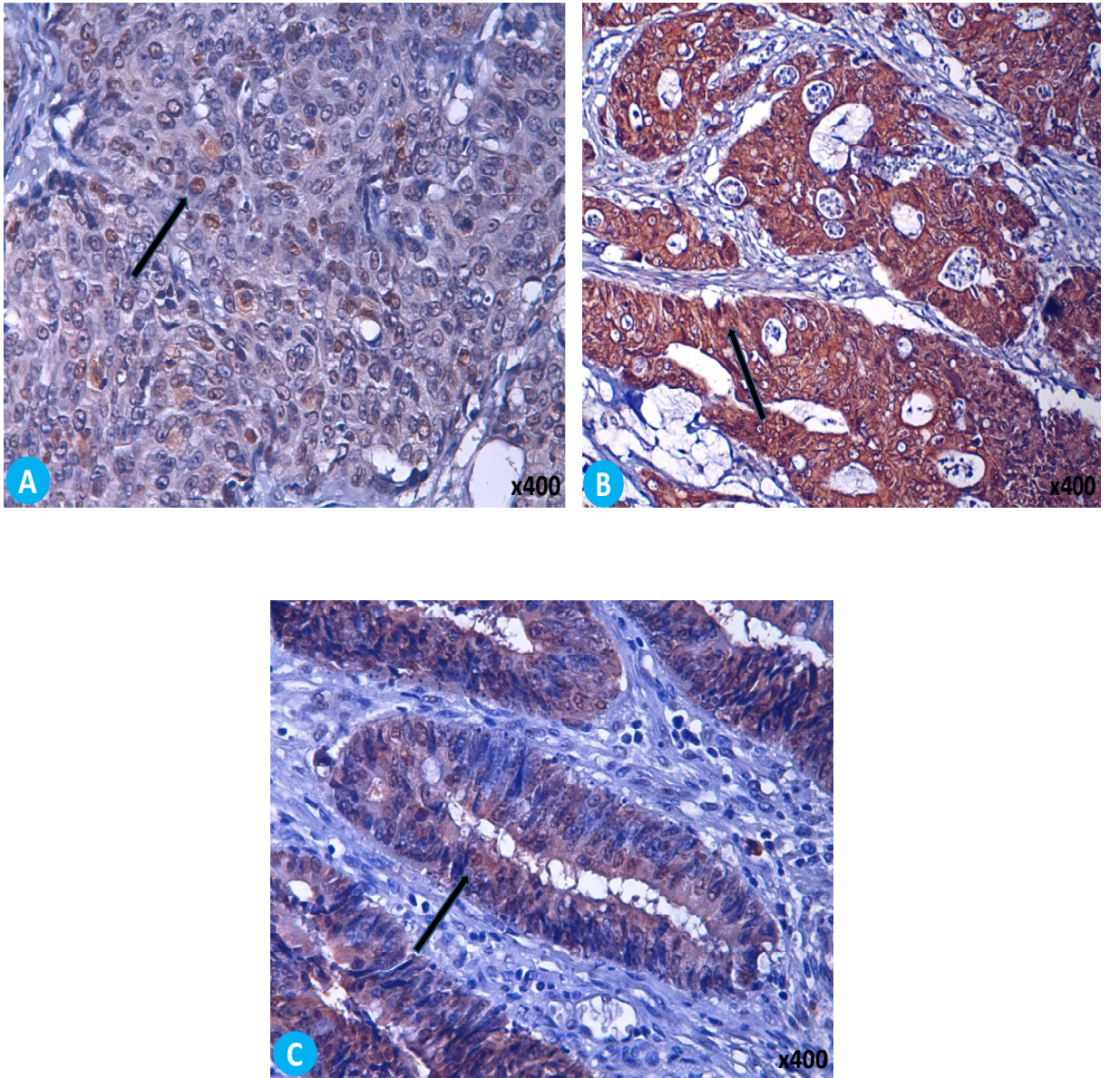
3.2.1. E2F1'in immünohistokimyasal boyanması

Patoloji Anabilim Dalı'nda 82 vakanın formalin fiske parafin bloklarından immünohistokimyasal çalışmalar için 5-6 mikronluk doku kesitleri poly-l-lysine kaplı lamlara alındı. Doku kesitleri bir saat etüvde bekletildikten sonra ksilolle deparafinize (15 dk), yükselen derecelerde alkollerle dehidrate (4 kez 2 dk) edildi. Endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksit ile bloke edildi. EDTA tampon ile mikrodalga fırında dokular 3 kez 5'er dakika ısıtılıp 10 dakika soğumaya bırakıldı. Dokular phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı. E2F1 antikoru (Santa Cruz, 1:100) uygulandı ve gece boyunca buzdolabında bekletildi. Takip eden aşamada tris-buffered saline (TBS, pH=7.4) ile yıkandı. Antijen antikor bağlanması biotinylated anti-rabbit antibody, streptavidin ABC-HRP solüsyonu ve diaminobenzidin ile sırasıyla 10'ar dakika inkübe edilerek görülebilir hale getirildi. Daha sonra zıt boyama için Meyer hematoksilen kullanıldı. Ardından yıkanan preparatlar balsam damlatılıp lamel ile kapatıldı.

3.2.2. E2F1'in İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

İmmünohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. Pozitif kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı. E2F1'in nükleer boyanması için 10 büyütmede 500 hücre sayılıp pozitif boyanan

hücrelerin oranı yüzde olarak belirtildi. Sitoplazmik boyanma ise boyanma şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak belirtildi(Şekil 10).



Şekil 10. E2F1'in nükleer (A), sitoplazmik (B) ve hem nükleer hem de sitoplazmik (C) boyanması

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak yüzde, ortalama ve standart sapma verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar değişkenin normalliğine göre Student t testi ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Kaplan Meier sağkalım analizi ve log rank test kullanılarak hastalıksız ve genel sağkalım sonuçları değerlendirildi. Hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen faktörleri saptamak için cox regresyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2005 – Aralık 2007 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla küratif rezeksiyon uygulanan 82 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalardan 53'ü (%64.6) erkek ve 29'u (%35.4) kadındı. Ortalama yaş 68.1 ± 1.5 ve medyan yaş 69 (33-112) olarak belirlendi.

Cerrahi olarak 32 (%39) hastaya LAR, 29 (%35.4) hastaya APR, 17 (%20.7) hastaya anterior rezeksiyon ve 4 (%4.9) hastaya total kolektomi yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Uygulanan cerrahi

	N	%
LAR	32	39
APR	29	35.4
Anterior Rezeksiyon	17	20.7
Total Kolektomi	4	4.9
Toplam	82	100

Olguların histolojik incelemesinde 79'u (%96.3) adenokarsinom, geriye kalanlar ise taşlı yüzük hücreli karsinom, epidermoid ve villöz adenom histolojisine sahipti. Hastaların 53'ünde (%64.7) seroza, 21'inde (%25.6) muskularis propria, 4'ünde (%4.9) subseroza, 2'sinde (%2.4) yağ doku, 1'inde (%1.2) mukoza ve 1'inde (%1.2) submukoza invazyonu tespit edildi. Vasküler invazyon 25 (%30.5) hastada raporlanmışken, perinöral invazyon 18 (%22) hastada raporlanmıştır. Sadece 3 (%3.7) hastanın spesmeninde alt cerrahi sınır pozitif olarak raporlanmıştır. Kalan hastalarda cerrahi sınırlar salimdir. Metastatik lenf nodu 33 (%40) hastada görülmüştür. Tümör çapı ortalama 5.2 ± 0.2 cm olarak tespit edilmiştir. En geniş tümör çapı 14 cm bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların histopatolojik özellikleri

	N	%
Tanı		
Adenokarsinom	79	96.3
Diğer	3	3.7
Yayılım		
Seroza	53	64.7
M. Propria	21	25.6
Subseroza	4	4.9
Yağ Doku	2	2.4
Mukoza	1	1.2
Submukoza	1	1.2
Vasküler İnvazyon		
Var	25	30.5
Yok	57	69.5
Perinöral İnvazyon		
Var	18	22
Yok	64	88
Cerrahi Sınır		
Pozitif	3	3.7
Negatif	79	96.3
Lenf Nodu Metastazı		
Var	33	40
Yok	49	60

Olguların 9'u (%11) grade I, 54'ü (%65.9) grade II ve 19'u (%23.1) grade III'tür.

Tümör çapı ve derinliği, lenf nodu ve metastaz varlığı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede tümör evresi 10 olguda (%12.2) evre I, 34 olguda (%41.5) evre II, 26 olguda (%31.7) evre III ve 12 olguda (%14.6) evre IV bulunmuştur. Daha detaylı incelendiğinde; 10 olgu (%12) evre I, 31 olgu (%37) evre IIA, 2 olgu (%2) evre IIB, 1 olgu (%1) evre IIC, 8 olgu (%9) evre IIIA, 10 olgu (%12) evre IIIB, 8 olgu (%9) evre

IIIC, 9 olgu (%10) evre IVA ve 3 olgu (%3) evre IVB olarak gruplandırılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların grade ve evreye göre dağılımı

	N	%
Grade		
I	9	11
II	54	65.9
III	19	23.1
Evre		
I	10	12.2
II	34	41.5
III	26	31.7
IV	12	14.6

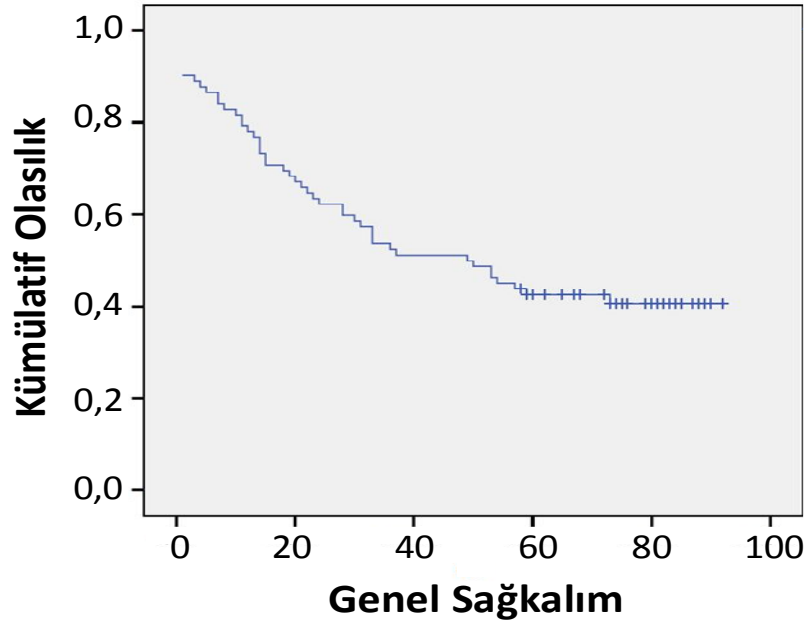
Hastaların beş yıllık takiplerinde 48 hasta (%58.5) takip süresi içinde hastalık nedeniyle eks olmuştur; 4 hastada (%0.5) lokal nüks gelişirken, 3 hastada (%0.4) karaciğer, akciğer ve kemik iliği olmak üzere uzak metastaz gelişmiştir.

Hastalardan erken mortalite gelişen dokuzu dışında 73 hastanın (%89) onkoloji takip dosyalarından, hastane bilgisayar sisteminden veya telefonla aranarak postop adjuvan kemoterapi rejimlerine ulaşılabilmiş, aldığı rejimler kaydedilmiştir.

E2F1'in immunohistokimyasal nükleer boyanması açısından değerlendirildiğinde; 7 olgu (%8.5) güçlü boyanma gösterirken, 17 olgu (%20.7) zayıf boyanmış ve 58 olgu (%70.7) boyanmamıştır. Aynı olgular boyanma olup olmadığına göre değerlendirildiğinde; 24 olguda (%29.3) boyanma görülmüşken, 58 olguda (%70.7) boyanma görülmemiştir. E2F1'in immunohistokimyasal sitoplazmik boyanması açısından değerlendirildiğinde; 11 olgu (%13.4) güçlü boyanma, 28 olgu (%34.1) orta boyanma ve 19 olguda (%23.2) zayıf boyanma görülmüş, 24 olguda (%29.3) boyanma görülmemiştir. Yine aynı olgular boyanma olup olmadığına göre gruplanırsa; 58 olguda (%70.7) boyanma görülmüş ancak 24 olguda (%29.3) boyanma görülmemiştir.

5 yıllık takipte hastaların 34'ü (%41.5) sağ idi, 7 (%0.9) hastada lokal nüks tespit edildi.

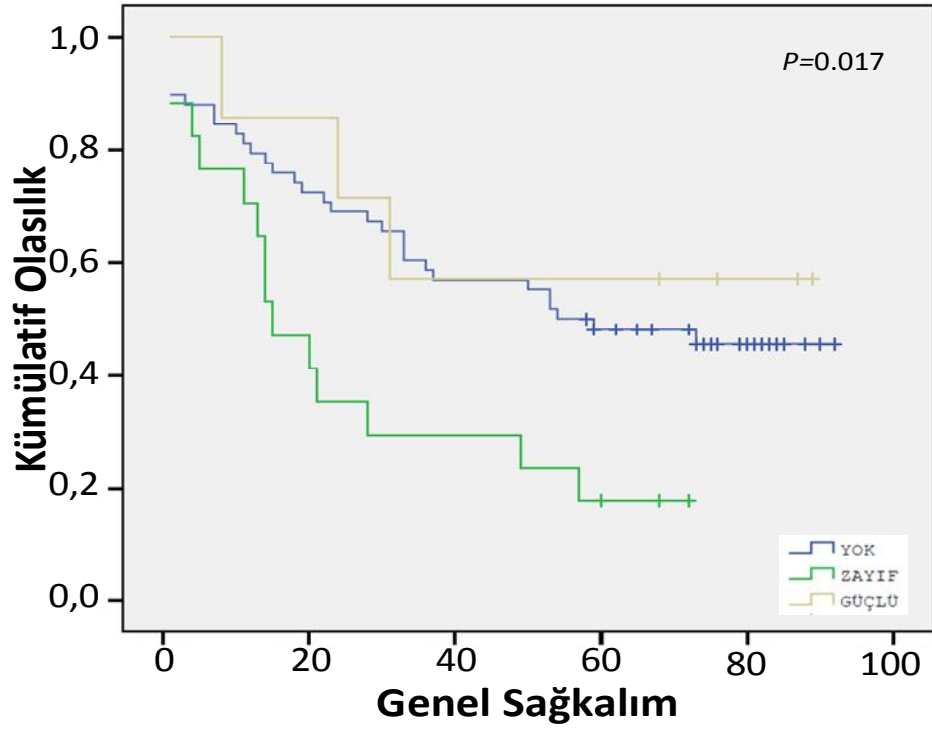
Ortalama sağ kalım 5 yıllık 43.7 ± 3.4 ay olarak bulunmuştur(Şekil 11).



Şekil 11. Olguların genel sağkalım eğrisi

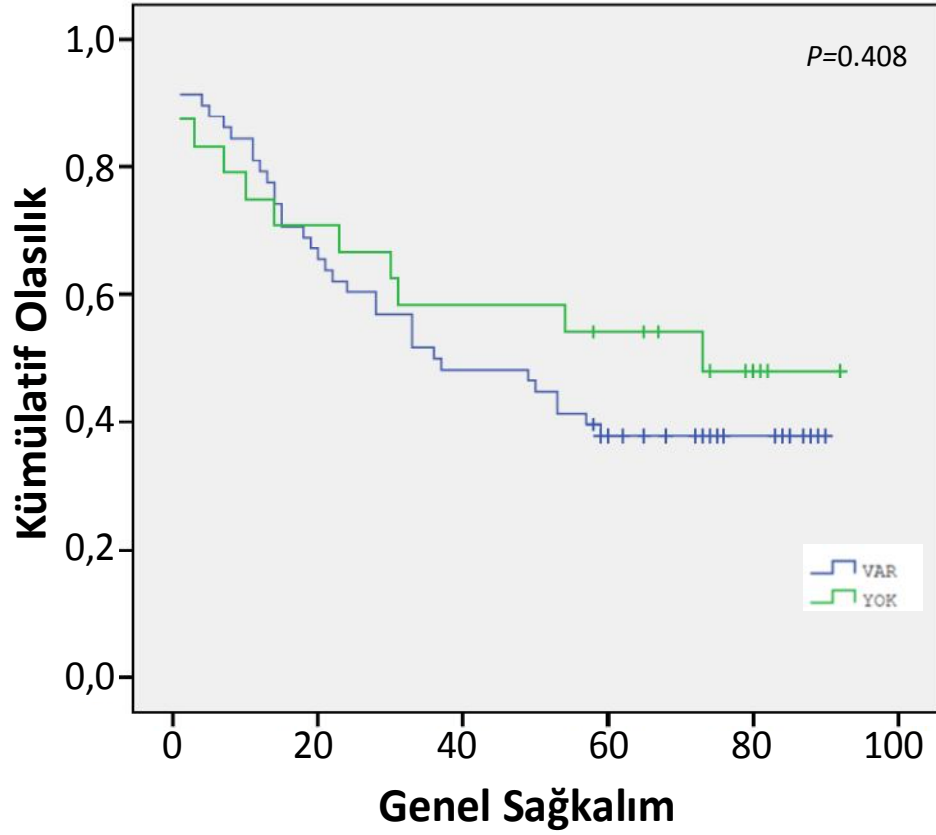
E2F1 ile nükleer boyanmasına göre olgular değerlendirildiğinde; nükleer boyanma görülmeyen olguların 12 aylık sağ kalım oranı %79, 24 aylık sağ kalım oranı %69 ve 36 aylık sağ kalım oranı %59 olarak hesaplanmıştır. Güçlü nükleer boyanma gösteren grupta; 12 aylık sağ kalım %86, 24 aylık sağ kalım oranı %71 ve 36 aylık sağ kalım oranı %57 olarak hesaplanmıştır.

Nükleer boyanma durumuna göre değerlendirildiğinde; güçlü nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %60 ve zayıf nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %28 bulunmuştur. **Nükleer boyanma derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında güçlü boyanan grup ile zayıf boyanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.017$) (Şekil 12).**



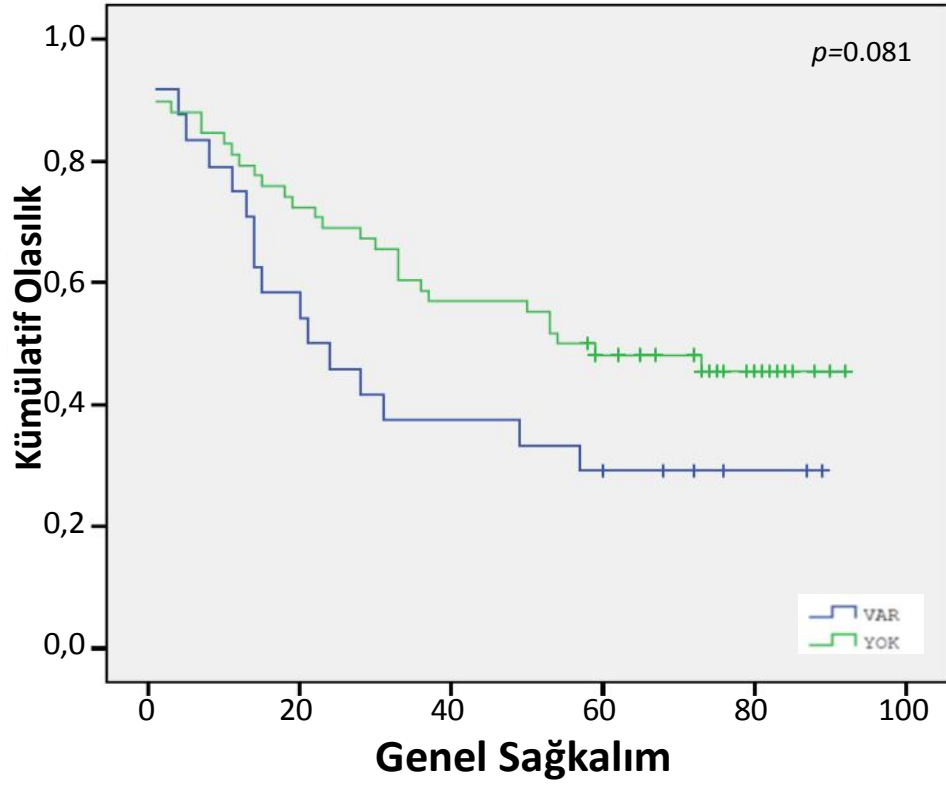
Şekil 12. E2F1 ile nükleer boyanma dereceleri

E2F1 ile sitoplazmik boyanma değerlendirildiğinde; sitoplazmik boyanma gösteren olgularda 12 aylık sağ kalım %79, 24 aylık sağ kalım %60, 36 aylık sağ kalım %50, 48 aylık sağ kalım %47 ve 60 aylık sağ kalım %38 olarak hesaplanmıştır. E2F1 ile sitoplazmik boyanma görülen olgularda %48 ortalama genel sağ kalım oranı bulunmuşken, sitoplazmik boyanma görülmeyenlerde %56 ortalama genel sağ kalım oranı bulunmuştur. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde bu farklar anlamsız bulunmuştur ($p=0.408$) (Şekil 13).



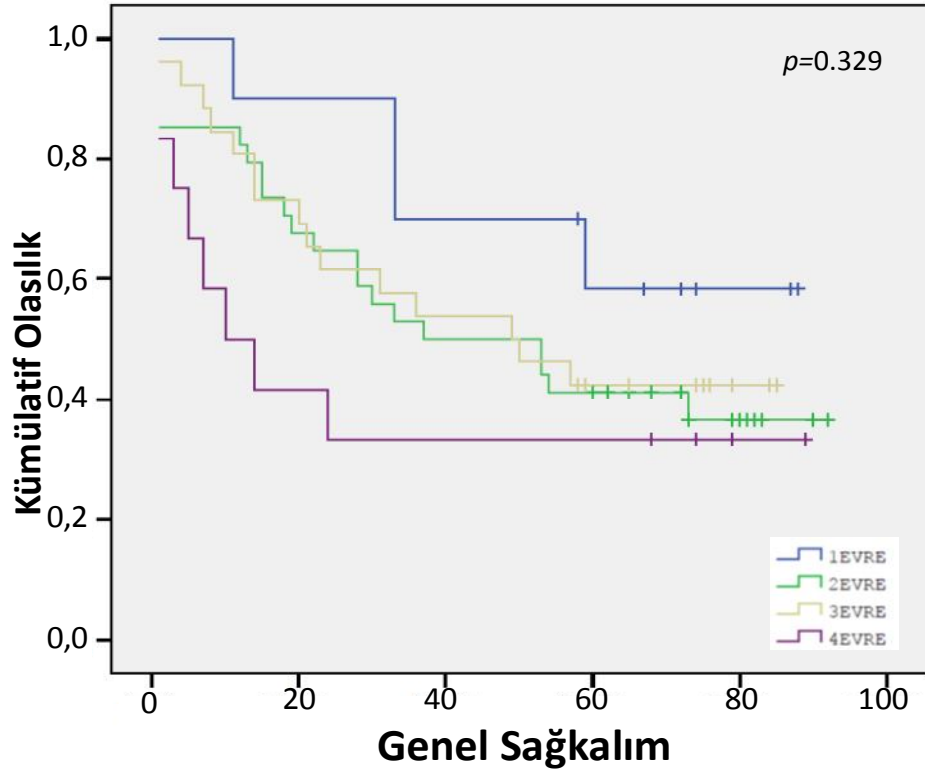
Şekil 13. E2F1 ile sitoplazmik boyanma

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar, E2F1 ile nükleer boyanma gösterenler ve göstermeyenler olarak gruplanırsa; nükleer boyanma gösterenlerde 12 aylık sağ kalım %76, 24 aylık sağ kalım %46, 36 aylık sağ kalım %38, 48 aylık sağ kalım %33 ve 60 aylık sağ kalım %29 olarak hesaplanmıştır. Nükleer boyanma göstermeyenlerde 12 aylık sağ kalım %79, 24 aylık sağ kalım %69, 36 aylık sağ kalım %59, 48 aylık sağ kalım %55 ve 60 aylık sağ kalım %48 olarak hesaplanmıştır. Ortalama sağ kalım E2F1 ile nükleer boyanma gösteren olgularda %39 ve göstermeyen olgularda %55 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak bu sonuçlar arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur ($p=0.081$) (Şekil 14).



Şekil 14. E2F1 ile nükleer boyanma

Evrelerine göre karşılaştırıldığında; evre I’de 12 aylık sağ kalım %90, 36 aylık sağ kalım %70 ve 60 aylık sağ kalım %58 bulunmuştur. Evre II’de 12 aylık sağ kalım %82, 24 aylık sağ kalım %65, 36 aylık sağ kalım %53 ve 60 aylık sağ kalım %41 bulunmuştur. Evre III’de 12 aylık sağ kalım %81, 24 aylık sağ kalım %62, 36 aylık sağ kalım %54 ve 60 aylık sağ kalım %42 bulunmuştur. Evre IV’de ise 12 aylık sağ kalım %42 ve 24 aylık sağ kalım %33 bulunmuştur. Ortalama sağ kalım süreleri ise evre I’de %66, evre II’de %50, evre III’de %49 ve evre IV’de %51 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.329$) (Şekil 15).



Şekil 15. Evre-sağkalım ilişkisi

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar erken evre ve geç evre olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında, yine istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.368$).

Olguların evrelerine göre E2F1 ile nükleer boyanmalarına bakıldığında; olguların %12.2'sini oluşturan evre I'deki hastaların %20'sinde, olguların %41.5'inin oluşturan evre II'deki hastaların %20.6'sında, olguların %31.7'sini oluşturan evre III'deki hastaların %34.6'sında ve olguların %14.6'sını oluşturan evre IV'deki hastaların %50'de nükleer boyanma izlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında evre ile nükleer boyanma arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.212$) (Tablo 6).

Tablo 6. Evre-nükleer boyanma ilişkisi

NÜKLEER BOYANMA DERECEŚİ						
			YOK	ZAYIF	GÜÇLÜ	TOPLAM
EVRE		N	8	1	1	10
	EVRE I	EVRE içi %	80.0	10.0	10.0	100
		NÜK. BOY. %	13.8	5.9	14.3	12.2
		N	27	7	0	34
	EVRE II	EVRE içi %	79.4	20.6	0	100
		NÜK. BOY. %	46.6	41.2	0	41.5
		N	17	6	3	26
	EVRE III	EVRE içi %	65.4	23.1	11.5	100
		NÜK. BOY. %	29.3	35.3	42.9	31.7
		N	6	3	3	12
	EVRE IV	EVRE içi %	50.0	25.0	25.0	100
		NÜK. BOY. %	10.3	17.6	42.9	14.6
		N	58	17	7	82
TOPLAM		EVRE içi %	70.7	20.7	8.5	100
		NÜK. BOY. %	100	100	100	100

Aynı şekilde hastalar E2F1 ile sitoplazmik boyanma açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.802$).

Çalışmaya dahil edilen olgular sitoplazmik boyanma derecesine göre zayıf, orta ve güçlü olarak gruplanıp, evrelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0.766$).

Benzer şekilde olgular E2F1'in nükleer boyanma derecesine göre yok, zayıf ve güçlü olarak gruplanıp, evre ile karşılaştırıldığında yine gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.170$).

Erken mortalite görülen 9 hasta çıkarıldıktan sonra kalan 73 olgu aldıkları KRT rejimlerine ve immünohistokimyasal nükleer boyanmalarına göre değerlendirilmiştir. KRT alan 58 hastanın (%79.5) 16'sında (%27.6) nükleer boyanma görülmüş ancak

42'sinde (%72.4) boyanma görülmemiştir. Sadece KT alan 15 hastanın (%20.5) ise 5'inde (%33.3) nükleer boyanma görülmüşken, 10'unda (%66.7) nükleer boyanma görülmemiştir. KRT alan hastalar immünohistokimyasal nükleer boyanmalarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.751$). KRT alan olgulardan nükleer boyanma görülen 16 hasta, zayıf ve güçlü boyananlar olarak gruplanırsa; 16 hastanın (%27.6) 11'inde (%19) zayıf boyanma ve 5'inde (%8.6) güçlü boyanma görülmüştür. Aynı şekilde sadece KT alan ve nükleer boyanma görülen 5 hastanın (%33.3) 3'ünde (%20) zayıf boyanma ve 2'sinde (%13.3) güçlü boyanma görülmüştür. İstatistik olarak değerlendirildiğinde ise yine anlamsız bulunmuştur ($p=0.845$).

KRT rejimi alan 73 hasta immünohistokimyasal sitoplazmik boyanmasına göre de değerlendirilmiştir. KRT alan 58 hastanın 17'sinde (%29.3) sitoplazmik boyanma görülmezken, 41'inde (%70.7) sitoplazmik boyanma görülmüştür. Sadece KT alan 15 hastanın ise 4'ünde (%26.7) sitoplazmik boyanma görülmemişken, 11'inde (%73.3) sitoplazmik boyanma tespit edilmiştir. KRT alan hastalar immünohistokimyasal sitoplazmik boyanmalarına göre değerlendirildiğinde boyanma oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.999$). KRT alan 58 hastanın sitoplazmik boyanma gösteren 41'i, sitoplazmik boyanma derecelerine göre güçlü, orta ve zayıf boyananlar olarak gruplanmış ve değerlendirilmiştir. Hastalar bu şekilde gruplandırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.598$).

Cox regresyon analizi yapılarak yaş, tümör çapı, nükleer ve sitoplazmik boyanmaların sağ kalım ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Sitoplazmik boyanmada ve tümör çapında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışken, yaş ve nükleer boyanma şiddeti istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$). Nükleer boyanma derecelerine bakıldığında güçlü boyanma gösteren olguların, zayıf boyanma gösteren olgulara göre yaşam olasılıkları 2.317 kat artmaktadır ($p=0.010$).

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser en sık görülen 3. kanser türüdür. Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların %50'sinden fazlasında hastalık, metastaz ile seyretmektedir. Kolorektal kanser Avrupa'da 2. sıklıkta görülen kanser türüdür (%13.2). Avrupa'da yılda 212,000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir[83]. Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41,000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır[84]. Sağlık Bakanlığının 2006 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde 8. ve kadınlarda 10. sıradadır.

Kolorektal kanserlerde kadın ve erkekler için benzer vaka sayıları mevcutken, rektum kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir. Bizim olgularımızın da %64.6'sını erkekler hastalar oluşturdu. Kolorektal kanserlerin %30'u rektumda görülmektedir ve anatomik farklılıklar nedeniyle rektum kanserleri diğer kolorektal kanserlerden ayrı değerlendirilmektedir. Anal kanaldan itibaren 15. cm'e kadar görülen tümörler rektum kanseri olarak kabul edilmektedir [57].

Rektum kanserinin tedavisi kolon kanseri tedavisinden farklıdır. Rektumun serozasının olmaması, anatomik pelvik yapılara ve pelvik organlara çok yakın olması nedeniyle tümörün blok olarak çıkarılması güçtür. Bu nedenlerle kolon kanserlerinden farklı olarak rektum kanserinde lokal nüks riski daha fazladır. Bunlardan yola çıkarak, küratif tedavi şeklinin cerrahi olmasına rağmen özellikle preoperatif radyoterapi gibi neoadjuvan tedaviler, cerrahiye ek olarak büyük oranda uygulanmaktadır [85]. Yapılan

Çalışmalarda total mezorektal ekzisyonu neoadjuvan kemoradyoterapinin eklenmesi ile lokal nüks oranının %32'den %6'lara gerilediği bildirilmektedir [86].

Neoadjuvan radyoterapi büyük ve inoperabl tümörlerde tümörün boyutunu ve evresini küçölterek hem cerrahiyi kolaylaştırmakta hem de sfinkter koruyucu cerrahilerin uygulanabilirliğini artırmaktadır. Ek olarak anastomoz hattını ve cerrahi mezorektal sınırın tümör hücrelerinden arınmasını sağlayarak lokal rekürrensi azaltmaktadır[5].

Rektum kanserlerinde uzak metastaz sıklıkla karaciğer ve akciğere olmaktadır. Tanı anında karaciğer metastazı hastaların %12–24'ünde görölmektedir ve bu metastazların gösterilebilmesi hastanın tedavi seçimini tamamen değiştirmektedir. Akciğer metastazları ise kolon kanserlerine göre rektum kanserinde daha sık görölmektedir ve %11 – 30 oranında bildirilmektedir [87, 88].

Rektum kanserinde, Avrupa'da bir yıllık sağkalım oranı %75, beş yıllık sağkalım oranı ise %48 olarak bulunmuştur [89]. Bizim çalışmamızda ise bir yıllık sağkalım oranı %84.1 ve beş yıllık sağkalım oranı %43.7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 1 yıllık sağkalım oranı yüksek bulunmuşken, 5 yıllık sağkalım Avrupa istatistiklerinin altındadır. Metastatik hastalıkta beş yıllık sağkalım %35'lerde iken, lokal hastalıkta ise bu oranın %99'a vardiğı bilinmektedir [90]. Rektum kanserinde prognoz; tümörün kalın bağırsak duvarına penetrasyonunun derecesi, nodal tutulumun varlığı ve sistemik metastaz ile ilişkilidir [91]. Ayrıca ileri yaşı, dört veya üzerinde bölgesel lenf nodu tutulumu, on iki lenf nodunun altında inceleme, histolojide kötü diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınırlarda tümör varlığı, hastanın bağırsak obstrüksiyonu ve perforasyonu ile başvurması ve hastada spesifik kromozomal delesyonların olması kötü prognostik kriterlerdir [92-94].

Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanılması ile rektum kanserinin daha erken evrelerde yakalanması ve daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesi sağlanmıştır [95, 96].

Aynı evre ve lokalizasyona sahip hastalarda farklı yanıtlar elde edilmesine yol açabilmesi nedeniyle, patolojik tam yanıtı sahip olacak hasta gruplarını önceden belirleyecek moleküler belirteçlerin son yıllarda daha fazla araştırıldığı

gözlemlenmektedir. Rektum kanserinin KRT'ye vereceği yanıtın tahmin edilmesinde ve uygun hasta grubunun seçilebilmesinde DNA tamiri, apoptozis ve hücre siklusunun regülasyonu ile ilişkili bir çok moleküler belirteç araştırılmıştır. Ancak günümüzde KRT'ye yanıtın öngörülmesinde hiçbirisi kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Neoadjuvan KRT'yle aynı klinikopatolojik özelliklere sahip olgularda değişik yanıtlar alınması, cevabı önceden belirleyebilmemizi sağlayacak moleküler belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu sayede değişik ya da daha yoğun tedavi modalitelerine ihtiyacı olan hasta alt gruplarını belirleyerek daha başarılı sonuçların elde edilmesi hedeflenmektedir.

Patolojik tam yanıt oranının değişik çalışmalarda farklı oranlarda oluşu, patolojik tam yanıt alınma zamanının net belirlenmemiş olması, patolojik tam yanıt alınan olgularda prognozu değerlendiren uzun süreli takipli prospektif çalışmaların olmayışı ve bu olgularda neoadjuvan tedaviye ek olarak radikal cerrahi ve adjuvan tedavilerin de uygulandığı düşünülürse günümüzde, olguya özel tedavi seçeneklerinin oluşturulması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kanser tedavisinin geliştirilmesinde gerekli ve günümüzde maalesef halen gerçekleştirilememiş bir basamak, tümörün potansiyel davranış ve agresifliğinin öngörülmesini sağlayacak moleküler belirteçlerin belirlenmesidir. Bu noktada diğer kanser türlerinde prognostik önemi araştırılmış ancak rektum kanserinde ekspresyonu konusunda herhangi bir çalışma yapılmamış olan E2F1'i çalışma konusu olarak belirledik.

E2F1'in hücre döngüsünde G1/S fazına geçişi kontrol etmede rolü vardır. G1/S geçişinde Rb-E2F kompleksi ayrılır, serbest ve aktif hale gelen E2F1 mitoz için gerekli pek çok genin transkripsiyonunu başlatır. Rb-E2F kompleksinin Rb fosforilasyonu ile ayrılmasını siklin bağımlı kinaz-siklin kompleksi yapar. p16 ise siklin bağımlı kinazla siklinin kompleks oluşturmasını engelleyen bir tümör supresör gen ürünüdür [79].

YB Dong ve ark.'nın yaptığı çalışmada E2F1'in hem normal hem de malign hücrelerde apoptozisi indüklediği görülmüştür[97]. Ayrıca E2F1 bağımlı apoptozisin p53'den bağımsız olabildiğini de göstermişlerdir. Ayrıca adenovirüslerle E2F1 gen transferi sayesinde daha düşük dozlarda kemoteropatik ilaçlarla etkin antitümör aktivitenin

sağlanacağı, bu sayede ilaçların yan etkilerinden kaçınılabileceği, hastaların yaşam kalitesinin artacağı ve belki de kanser kemoterapisinin etkinliğinin artacağını belirtmişlerdir [98].

Y Xie ve ark.'nın çalışmasında E2F1 (+) plazmidler, gastrik kanser hücrelerine transfekte edilmiş ve hücre apoptozisinin arttığı, hücre büyümesini yavaşlattığı ve hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğu gösterilmiştir. Böylece bir tümör süpressör gibi fonksiyon gördüğü belirtilmiştir[99].

Benzer bir çalışmada da JM Draus ve ark. E2F1 (+) plazmidleri kolon kanser hücrelerine transfekte etmişler ve kolon kanser hücrelerinde apoptozisin arttığını göstermişlerdir[100].

E2F1 aktivitesi baskılandığında tümörögenezisin başlayıp başlamadığını araştıran deneysel modellerde yapılan çalışmalarda retinoblastom ve osteogenik sarkom gibi kanserlerin geliştiği görülmüştür [101].

GH Enders'ın yaptığı çalışmada ise E2F1 ve ikincil hedeflerinin metastaz ve tümör progresyonunda rol aldığını göstermişlerdir [102].

LA Bell ve ark.'nın çalışmasında E2F1'in programlı hücre ölümündeki rolü araştırılmış, ancak onkogen olarak mı yoksa tümör supressör olarak mı çalıştığı net olarak aydınlatılamamıştır[103].

J Bramis ve ark.'nın çalışmasında ise kolon kanserlerinde E2F1'in tümör supresör gibi rol oynadığı gösterilmiştir[80].

J Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ilk kez D₂ yada daha geniş rezeksiyon yapılan, adjuvan kemoradyoterapi uygulanan gastrik kanserli hastalarda E2F1 immünreaktivitesinin bağımsız olarak genel sağkalım oranlarının tahmin edebileceği bildirilmiştir. Böylece E2F1'in gastrik kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi sonrası klinik sonuçlarını gösterebilecek biyolojik bir biyomarker olabileceği söylenmiştir[13].

K Yamazaki ve ark.'nın çalışmasında da skuamöz hücreli özofagus kanserinde artmış E2F1 düzeyleri olan hastalarda anlamlı derecede daha kısa hastalıksız sağkalım sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir[104].

Çalışmamızda nükleer boyanma derecelerine göre olgular değerlendirildiğinde; güçlü nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %60 ve zayıf nükleer boyanma gösteren olgularda ortalama genel sağ kalım %28 bulunmuştur. Nükleer boyanma derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p=0.017$).

Eğer hastalar E2F1 ile nükleer boyanma gösterenler ve göstermeyenler olarak gruplanırsa; ortalama sağ kalım E2F1 ile nükleer boyanma gösteren olgularda %39 ve göstermeyen olgularda %55 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak bu sonuçlar anlamsız bulunmuştur ($p=0.081$).

Bu bulgular bize boyanma derecesinin, boyanma varlığına göre daha belirleyici olduğunu, etki için güçlü boyanmanın yani daha fazla E2F1 aktivitesinin gerektiğini ve aktivitesini apoptozisi artırarak sağ kalımı uzatma şeklinde gösterdiğini düşündürmektedir. Boyanma görülmeyenlerle güçlü boyanma görülen hastalar arasında anlamlı sağ kalım farkı olmayışını açıklamak ise bugünkü bilgilerimizle oldukça güçtür.

E2F1 ile sitoplazmik boyanma değerlendirildiğinde; E2F1 ile sitoplazmik boyanma görülen olgularda %48 ortalama sağ kalım oranı bulunmuşken, sitoplazmik boyanma görülmeyenlerde %56 ortalama sağ kalım oranı saptadık. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde bu fark anlamsız bulunmuştur ($p=0.408$).

E2F1'in sitoplazmik boyanma farklılıklarının hastaların sağ kalımına etkisiz olması büyümeye, farklılaşmaya veya hücrenin apoptozisine etki eden genleri düzenleyen E2F1'in asıl etkisinin çekirdek üzerinde olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarımızın büyük kısmını T₃ ve üzeri, duvar tutulumları olan hastalar oluşturmaktadır (%64.7). Nitekim evre 2 ve 3'de toplam 60 hasta vardır ve hastaların %73.2'sini oluşturmaktadırlar. Hastalar evrelerine göre gruplanıp, gruplar arasında sağ kalım açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldığında aralarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.329$).

Hastalar erken (evre I-II) ve geç (evre III-IV) evre olarak gruplanıp değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.368$). Evre ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptayamamızı hasta sayılarının evrelere göre orantılı dağılmamasına ve evre IV'deki hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu bulgular E2F1'in etkisinin evreden bağımsız olarak geliştiğini, bazı tümör dokularında en baştan beri var olup kanser gelişmesini tetiklerken, bazı tümörlerde ise kanserin E2F1'den bağımsız olarak geliştiğini akla getirebilir.

Her evre kendi içinde nükleer boyanma durumuna göre gruplanıp karşılaştırıldığında evre ile nükleer boyanma arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.212$). Aynı şekilde sitoplazmik boyanma değerlendirildiğinde de yine istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.802$).

Çalışmaya dahil edilen olgular sitoplazmik boyanma derecesine göre zayıf, orta ve güçlü olarak gruplanıp, evrelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0.766$). Benzer şekilde olgular E2F1'in nükleer boyanma derecesine göre yok, zayıf ve güçlü olarak gruplanıp, evre ile karşılaştırıldığında yine gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.170$).

Hastalar aldıkları adjuvan KRT rejimlerine ve nükleer, sitoplazmik boyanma durumlarına göre değerlendirilmiştir. Erken mortalite görülen 9 hasta değerlendirmeden çıkarılmıştır. Kalan 73 hastadan 15'i (%20.5) sadece KT almış, diğerleri hem KT hem RT rejimleri almıştır. Hastalar bu nokta KRT ile boyanma durumlarına göre karşılaştırılmış ancak hem sitoplazmik boyanmada hem de nükleer boyanmada anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.999$ 'a karşın $p=0.751$). Boyanma görülen hastalarda nükleer boyananlar zayıf ve güçlü olmak üzere iki gruba, sitoplazmik boyananlar ise güçlü, orta ve zayıf olarak gruplanıp karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0.845$ 'e karşın $p=0.598$).

Sağ kalımla ilgili olarak Cox regresyon analizlerinde yaş, tümör çapı, nükleer ve sitoplazmik boyanmalar değerlendirilmiştir. Sitoplazmik boyanmada ve tümör çapında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışken, yaş ve nükleer boyanma dereceleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$).

Nükleer boyanma derecelerine bakıldığında güçlü boyanma gösteren olguların, zayıf boyanma gösteren olgulara göre yaşam olasılıkları 2.317 kat artmaktadır ($p=0.010$). Bu bulgular rektum kanserinde E2F1'in kolon ve prostat kanserine benzer şekilde hücresel çoğalmayı ve farklılaşmayı değil de apoptozisi daha fazla uyardığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; E2F1 hücre tipine ve hücrenin bulunduğu ortama etki eden sinyallere bağlı olarak onkojen veya tümör baskılayıcı olarak davranmaktadır. Akciğer, meme, özefagus ve pankreas kanserinde kötü prognostik bir parametre olarak bulunmuşken; kolon, mesane ve prostat kanserinde ise apoptozisi artırarak koruyucu etki yaptığı bildirilmiştir.

E2F1'in etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Apoptozisi tetikleyen etkisi ilk başta p53 bağımlı olarak düşünülmüşken, p53 olmayan hücrelerde de apoptozisi etkilediğinin gösterilmesi bu varsayımı çürütmüştür. Aynı şekilde, hücre çoğalması ve gelişmesini timidilat sentaz üzerinden etkilediği düşünülürken, timidilat sentaz ile E2F1 arasında çelişkili sonuçlar bildiren pek çok makele bu düşüncenin yeniden tartışılmasına yol açmıştır.

Literatürde rektum tümörü ile E2F1 ilişkisini değerlendiren ilk inceleme olan çalışmamızın sonuçları, olgu sayısının göreceli olarak az olmasına karşın E2F1'in rektum kanserinin potansiyel davranış ve agresifliğinin öngörülmesini sağlayacak moleküler bir belirteç olabileceğini vurgular niteliktedir. Bu konuda güncel klinik uygulamayı etkileyecek kesin sonuçların çıkarılması için daha büyük serili ve daha uzun takip süreli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006. 56(2): p. 106-30.
2. Boring, C.C., T.S. Squires, and T. Tong, Cancer statistics, 1993. CA Cancer J Clin, 1993. 43(1): p. 7-26.
3. Alemdaroğlu, K., AkÇALI, T., Kolon Rektum ve anal bölge hastalıkları Turk kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2004. 2. Baskı S;21-30: p. s33-38, s477-486.
4. Redston, M., Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2003: p. 441-472.
5. Heald, R.J. and R.D. Ryall, Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet, 1986. 1(8496): p. 1479-82.
6. Kapiteijn, E., et al., Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. Eur J Surg Oncol, 1998. 24(6): p. 528-35.
7. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. Eur J Surg, 1996. 162(5): p. 397-402.
8. Leibel, S., Radiotherapy in rectal cancer. Textbook of radiation oncology, 1998. 1st ed: p. 686-701.
9. Holm, T., et al., Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. Cancer, 1996. 78(5): p. 968-76.

10. Park, Y.A., et al., Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol*, 2006. 93(2): p. 145-50.
11. Polager, S., E2F — at the crossroads of life and death. *Trends Cell Biol*, 2008. 18: p. 528–535.
12. Onda, M., et al., Up-regulation of transcriptional factor E2F1 in papillary and anaplastic thyroid cancers. *J Hum Genet*, 2004. 49(6): p. 312-8.
13. Lee, J., et al., Impact of E2F-1 expression on clinical outcome of gastric adenocarcinoma patients with adjuvant chemoradiation therapy. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(1): p. 82-8.
14. Sabah, M., et al., Altered expression of cell cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumors: markers with potential prognostic implications. *Hum Pathol*, 2006. 37(6): p. 648-55.
15. Stocchi, L., Pemberton, J.H., *The Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus Including Applied Anatomy. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 2002. Vol IV: p. 332-356.
16. Jorge, J.N.M., *Anorectal Anatomy and Physiology. Fundamentals of Anorectal Surgery*, 1998. 2nd: p. 1-24.
17. Kuran, O., *Sistemik Anatomi. Filiz Kitabevi*, 1993. 3. Baskı: p. 410-416.
18. Gordon, P.H., Arterial supply of the rectum. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*, 1999. 2: p. 24.
19. Gordon, P.H., Venous drainage of the colon and rectum. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*, 1999. 2: p. 30.
20. Corman, M.L., Lymphatic drainage of the colon. *Colon and rectal surgery*, 1998. 4: p. 21.
21. Wilkes, G., Hartshorn, K., Colon Rectal and Anal Cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, 2009. 25(1): p. 32–47.

22. Wilkes, G., Hartshorn, K., Colon Rectal and Anal Cancers. Seminars in Oncology Nursing, 2009. Vol 25(No1): p. 32-47.
23. Sayek, İ., Temel Cerrahi, 1996. Cilt 1(2.BASKI): p. 1169-1178.
24. Sherman, M., Management of viral hepatitis: clinical and public health perspectives--a consensus statement. CASL Hepatitis Consensus Group. Canadian Association for Study of the Liver. Can J Gastroenterol, 1997. 11(5): p. 407-16.
25. Langholz, E., et al., Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology, 1992. 103(5): p. 1444-51.
26. Petras, R.E., S.H. Mir-Madjlessi, and R.G. Farmer, Crohn's disease and intestinal carcinoma. A report of 11 cases with emphasis on associated epithelial dysplasia. Gastroenterology, 1987. 93(6): p. 1307-14.
27. Glotzer, D.J., The risk of cancer in Crohn's disease. Gastroenterology, 1985. 89(2): p. 438-41.
28. Miller, F.H., et al., Gastric cancer. Radiologic staging. Radiol Clin North Am, 1997. 35(2): p. 331-49.
29. Kuzu, I., K.A., Histopatolojik Rapor Evreleme ve Prognostik Faktörler, Kolon ve Rektum kanserleri. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010(Kolorektal Kanser Patolojisi): p. 117-145.
30. Ertürk, S., Kolorektal kanserler: Epidemiyoloji, Etyolojide Rol Oynayan Etkenler. Tarama ve Kemoprovansiyon, Kolon ve Rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010: p. 1-15.
31. Bullard, K.M., R.D.A., Colon Rectum and Anus. Schwartz's Principles of Surgery, 2005. 8th: p. 1055-1117.
32. Ellis, H(Çev: Alemdaroğlu K.), Rektum ve anal kanal tümörleri Abdominal Operasyonlar. İstanbul Nobel Kitap Evi 8.: p. 1149-1197.

33. Vincent, T., Colorectal Cancers. Cancer principles and practice of oncology, 1993. Vol 2 4th ed: p. 978-1006.
34. Heald, R.J., et al., Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg, 1998. 133(8): p. 894-9.
35. Arbman, G., et al., Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg, 1996. 83(3): p. 375-9.
36. Terzi, C., Canda, A.E., Total mezorektal eksizyon: Otonom sinirleri koruyucu cerrahi ve sonuçları. Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi, 2003. 4: p. 107-118.
37. Özbal, A.N., Kolon Kanserinde Klinik, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları,. Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 421-5.
38. Bozfakıoğlu, Y., Kolon Hastalıkları. Cerrahi Gastroenteroloji , İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997. 4. baskı: p. 42-68.
39. Menteş, B., Leventoğlu, S., Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri. Kolorektal Özel Sayısı , Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004. 9: p. 36-8.
40. Durdey, P. and N.S. Williams, The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. Br J Surg, 1984. 71(10): p. 787-90.
41. Bonfanti, G., et al., Results of extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. Br J Surg, 1982. 69(6): p. 305-7.
42. Baykan, A., Öner, M., Rektum tümörlerinde klinik değerlendirme ve endorektal ultrasonografi. Türkiye Klinikleri Cerrahi, 2004. 9: p. 46-53.
43. Nicholls, R.J., et al., Clinical local staging of rectal cancer. Br J Surg, 1985. 72: p. 51-2.
44. Adloff, M., et al., Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. Am J Surg, 1989. 157(3): p. 299-302.

45. Thomas, G.D., et al., Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J Clin Pathol*, 1983. 36(4): p. 385-91.
46. Kosugi, C., et al., Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology*, 2008. 55(82-83): p. 398-402.
47. Dukes, C. E., The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol Bacterial*, 1932(35): p. 323.
48. Meyenberger, C., 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(7): p. 469-79.
49. Schnall, M.D., et al., Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology*, 1994. 190(3): p. 709-14.
50. Greene, F.L., A.K. Stewart, and H.J. Norton, A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*, 2002. 236(4): p. 416-21; discussion 421.
51. Ünsal, D., Kolorektal kanserlede adjuvant radyoterapi. *Hematoloji Onkoloji Güncel Derleme Dergisi*, 2003. 5: p. 181-192.
52. Yıldız, F., Rektum kanserlerinde preoperatif adjuvan tedavi. *Hematoloji Onkoloji Güncel Derleme Dergisi*, 2004. 6: p. 99-103.
53. Beets-Tan, R.G. and G.L. Beets, Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 335-46.
54. Gore, R.M., Colorectal cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*, 1997. 35(2): p. 403-29.
55. Alemdaroğlu, K., Akçal, T., Buğra, D., Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. *Tasarım, Ofset Hazırlık ve Baskı.İstanbul*, 2003: p. 488 - 492.
56. Kuzu, M.A., Aşlar, A.K., Rektum Kanseri Radikal Cerrahini İlkeleri. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği*, 2010: p. 399-436.

57. Balch, G.C., A. De Meo, and J.G. Guillem, Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(20): p. 3186-95.
58. Sökmen, S., Kolorektal Kanserde Prognoz. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004. 9: p. 57-65.
59. Alabaz, Ö., Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*, 2003: p. 457-63.
60. Kuşakçioğlu, Ö., Kolorektal Kanseri Hastalıkları. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2003: p. 1-27.
61. Mills, SE., Intestinal Neoplasms. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: p. 1543-601.
62. Güler, N., Tümör Belirleyicileri. *Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi*, 2004. : p. 581-90.
63. Compton, C.C., Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*, 2003. 16(4): p. 376-88.
64. Reiter, W., et al., Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2000. 20(6D): p. 5195-8.
65. Aykan, NF., Kolorektal Kanseri. *Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.*, 2000: p. 90-5.
66. Kumar, V., Robbins, S., Cotran, R., Temel Patoloji. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2000: p. 505-514.
67. Osmanoğlu, H., Tıkayıcı Kolon Kanserlerine Yaklaşım. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*, 2003: p. 465-72.
68. Menteş, B., Kolorektal Kanseri Klinik Özellikleri. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004. 9: p. 36-8.

69. Doğusoy, G., Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 413-20.
70. Majerus, E., Picus, J., Colorectal Malignancies. The Washington Manual of Oncology, Lippincott WW, 2002: p. 191-202.
71. Compton, C.C., et al., Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(7): p. 979-94.
72. Küpelioğlu, AA., Kolorektal Kanserde Histopatoloji. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004. 9: p. 25-7.
73. Kodner, J., Robert, DF., James, WF., Colon, rectum, anus. Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co, 1999: p. 1265-382.
74. Malassagne, B., et al., Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. Dis Colon Rectum, 1993. 36(7): p. 645-53.
75. Aydın, A., Özmen, V., Şakar, B., Dinçer, M., Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Onkoloji El Kitabı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2006: p. 199-267.
76. Sarioglu, S., et al., Relationship of angiogenesis and p53 protein expression in colorectal carcinomas. Colorectal Dis, 2001. 3(1): p. 38-41.
77. Lanza, G., et al., Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study. Cancer, 1998. 82(1): p. 49-59.
78. Helin, K., Regulation of cell proliferation by the E2F transcription factors. Curr Opin Genet Dev, 1998. 8(1): p. 28-35.
79. Haller, F., et al., Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res, 2005. 11(18): p. 6589-97.

80. Bramis, J., et al., E2F-1 transcription factor immunoexpression is inversely associated with tumor growth in colon adenocarcinomas. *Anticancer Res*, 2004. 24(5A): p. 3041-7.
81. Johnson, D.G., et al., Expression of transcription factor E2F1 induces quiescent cells to enter S phase. *Nature*, 1993. 365(6444): p. 349-52.
82. Hunt, K.K., et al., Adenovirus-mediated overexpression of the transcription factor E2F-1 induces apoptosis in human breast and ovarian carcinoma cell lines and does not require p53. *Cancer Res*, 1997. 57(21): p. 4722-6.
83. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
84. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008. 58(2): p. 71-96.
85. Engelen, S.M., G.L. Beets, and R.G. Beets-Tan, Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. *Onkologie*, 2007. 30(3): p. 141-5.
86. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
87. Shah, S.A., et al., Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2006. 202(3): p. 468-75.
88. Manfredi, S., et al., Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 2006. 244(2): p. 254-9.
89. Berrino, F., The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol*, 2003. 14 Suppl 5: p. v9-13.
90. Dickman, P.W., et al., Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol*, 1999. 38 Suppl 12: p. 1-103.

91. Steinberg, S.M., et al., Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*, 1986. 57(9): p. 1866-70.
92. Cali, R.L., et al., Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(4): p. 388-93.
93. Giovannucci, E. and M.E. Martinez, Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(23): p. 1717-30.
94. Giovannucci, E., et al., A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(3): p. 192-9.
95. Park, Y.J., et al., Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*, 1999. 23(7): p. 721-6.
96. Nelson, R.L., V. Persky, and M. Turyk, Time trends in distal colorectal cancer subsite location related to age and how it affects choice of screening modality. *J Surg Oncol*, 1998. 69(4): p. 235-8.
97. Dong, Y.B., et al., Adenovirus-mediated E2F-1 gene transfer efficiently induces apoptosis in melanoma cells. *Cancer*, 1999. 86(10): p. 2021-33.
98. Dong, Y.B., H.L. Yang, and K.M. McMasters, E2F-1 overexpression sensitizes colorectal cancer cells to camptothecin. *Cancer Gene Ther*, 2003. 10(3): p. 168-78.
99. Xie, Y., et al., Short interfering RNA directed against the E2F-1 gene suppressing gastric cancer progression in vitro. *Oncol Rep*, 2009. 21(5): p. 1345-53.
100. Draus, J.M., et al., p53 gene transfer does not enhance E2F-1-mediated apoptosis in human colon cancer cells. *Exp Mol Med*, 2001. 33(4): p. 209-19.
101. Weinberg, R.A., The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*, 1995. 81(3): p. 323-30.

102. Enders, G.H., Colon cancer metastasis: is E2F-1 a driving force? *Cancer Biol Ther*, 2004. 3(4): p. 400-1.
103. Bell, L.A. and K.M. Ryan, Life and death decisions by E2F-1. *Cell Death Differ*, 2004. 11(2): p. 137-42.
104. Yamazaki, K., et al., Increased E2F-1 expression via tumour cell proliferation and decreased apoptosis are correlated with adverse prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol*, 2005. 58(9): p. 904-10.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hasan UZER'e ait, "Rektum Kanserinde E2F1'in Prognostik Önemi" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 08/02/2013

Başkan : Prof. Dr. E. Şaban Sözüer  İmza

Üye : Doç. Dr. Alper Akcan  İmza

Üye : Doç. Dr. Hızır Y. Akyıldız  İmza