

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ VE POLİP DOKUSUNDA
GLUKAGON LIKE PEPTİD-2 RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. GÖKSEL BENGİ

TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. MESUT AKARSU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ VE POLİP DOKUSUNDA
GLUKAGON LIKE PEPTİD-2 RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKSEL BENGİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. MESUT AKARSU

Bu araştırma, DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2005.KB.SAG.052 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
KOLOREKTAL KANSERLER	5
2.1. Epidemiyoloji	5
2.2. Risk Faktörleri	6
2.2.1. Yaş	6
2.2.2. Aile Öyküsü	6
2.2.3. Kişisel Öyküde Adenom veya Kanser Olması	7
2.2.4. Diyet	7
2.2.5. İnflamatuar Barsak Hastalığı	8
2.2.6. Diabetes Mellitus	8
2.2.7. Akromegali	9
2.2.8. Diğer Risk Faktörleri	9
2.3. Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler	10
2.3.1. Diyet	10
2.3.2. Fiziksel Aktivite	10
2.3.3. Aspirin ve Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	10
2.3.4. Hormon Replasman Tedavisi	11
2.3.5. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	11
2.3.6. Polipektomi Öyküsü	11
2.4. Kolorektal Kanserde Moleküler Biyoloji	11
2.5. Kolorektal Kanserde Histopatoloji	13
2.5.1. Neoplazik Polipler (Adenomlar)	13
2.5.2. Displazi	14
2.5.3. Kanser	14
2.6. Kolorektal Kanser İçin Tarama Programları ve Tarama Yöntemleri	16
2.6.1. Dışkıda Gizli Kan Testi	16
2.6.2. Sigmoidoskopi	16
2.6.3. Dışkıda Gizli Kan Testi ve Fleksible Sigmoidoskopi Kombinasyonu	17
2.6.4. Kolonoskopi	17
2.6.5. Çift Kontrastlı Kolon Grafisi	17

2.6.6. Sanal Kolonoskopi	17
2.6.7. Dışkıda Değişmiş DNA	18
2.6.8. Tümör Belirleyiciler	19
2.7. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri	20
2.7.1. Subakut Semptomlar	20
2.7.2. Akut Semptomlar	20
2.8. Kolorektal Kanserlerin Tanısında Görüntüleme	21
2.9. Kolorektal Poliplerde Kanser Riski	21
2.10. Kolorektal Kanserlerin Yayılımı, Evrelemesi ve Prognostik Faktörleri	22
2.11. Tedavi	23
2.11.1. Elektif Cerrahi	23
2.11.2. Karaciğer Metastaz Cerrahisi	24
2.11.3. Kemoterapi	25
2.11.4. Radyasyon Tedavisi	25
2.12. Kolorektal Kanser ve Büyüme Faktörleri	26
2.13. Proglukagon Derive Peptidler	28
2.13.1. GLP-2: Sentezi, Salınımı ve Yıkılımı	30
2.13.2. GLP-2'nin Biyolojik Etkileri	32
2.13.3. GLP-2 Reseptörü ve Aktivitesi	33
2.13.4. GLP-2 ve İntestinal Hasar	36
2.13.5. GLP-2'nin İnsan Barsak Hastalıklarının Tedavisinde Kullanımı ve GLP-2'nin Potansiyel Karsinojenik Etkisi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hastalar	40
3.2. Immunohistokimyasal Boyama	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4. SONUÇLAR	42
4.1. Demografik Bulgular	42
4.2. Olguların Klinik-Patolojik Özellikleri	42
4.3. İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirme	44
5. TARTIŞMA	50
6. KAYNAKLAR	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kolorektal Poliplerin Malignite Riskleri	7
Tablo 2: Yüksek Riskli Olgularda Kolorektal Kanser Tarama Önerileri	18
Tablo 3: Kolorektal Kanserlerin Astler-Coller Sınıflaması	23
Tablo 4: Kolorektal Kanserlerin T/p TNM Sınıflaması	23
Tablo 5: Kolorektal Kanserli Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	42
Tablo 6: Adenomlu Olguların Demografik ve Patolojik Özellikleri	43
Tablo 7: Adenomlu Olgularda Polip Boyutları	43
Tablo 8: Adenom ve Normal Dokunun Boyanma Oranları	48
Tablo 9: Adenokanser ve Normal Dokunun Boyanma Oranları	49
Tablo 10: Adenom ve Adenokanser Dokularının Boyanma Oranları	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kolorektal Kanserinin Gelişiminde Oluşan Moleküler Genetik Olaylar	12
Şekil 2: Kolorektal Kanser İçin Tarama ve Kontrol Algoritmi	19
Şekil 3: İnsan Proglukagon Derive Peptidler	29
Şekil 4: GLP-2'nin Gastrointestinal Mukoza Epiteli Üzerine Etkisi	34
Şekil 5: GLP-2 ve Hücre Proliferasyonundaki ve Apoptozisindeki Etki Mekanizmaları	36
Şekil 6: Normal Mukozadaki Endokrin Hücrelerde GLP-2 Pozitifliği (x 20 Büyütme)	44
Şekil 7: Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde GLP-2 Pozitifliği (x 40 Büyütme)	45
Şekil 8: Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde Kromogranin Pozitifliği (x 40 Büyütme)	45
Şekil 9: Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde Aktin Negatifliği (x 40 Büyütme)	46
Şekil 10: Tubuler Adenom Hücrelerinde GLP-2 Negatifliği (x 10 Büyütme)	46
Şekil 11: Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Negatifliği (x 20 Büyütme)	47
Şekil 12: Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Pozitifliği (x 10 Büyütme)	47
Şekil 13: Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Pozitifliği (x 40 Büyütme)	48

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
APC:	Adenomatöz Polipozis Coli
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CEA:	Karsino Embriyojenik Antijen
COX-2:	Siklooksijenaz 2
DCC:	Deleted in Colon Cancer
DGKT:	Dışkıda Gizli Kan Testi
DMH:	Dimetilhidralazin
DP 4:	Dipeptidil Peptidaz 4
EGF:	Epidermal Growth Factor
EİA:	Enzim immunoassay
FAP:	Familyal Adenomatöz Polipozis
FGF:	Fibroblast Growth Factor
FU:	Flourourasil
GH:	Growth Hormon
GLP 1-2:	Glukagon Like Peptid 1-2
HNPCK:	Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanser
IGF-1:	İnsülin Like Growth Factor-1
IGFBP-3:	İnsülin Like Growth Factor Binding Protein-3
IHK:	Immunohistokimya
IP 1-2:	Intervening Peptid 1-2
İB:	İnce Barsak
KB:	Kalın Barsak
KGF:	Keratinosit Growth Factor
KRK:	Kolorektal Kanser
LV:	Lökovorin
MPGF:	Major Proglucagon Fragment
MR:	Manyetik Rezonans
mRNA:	Massenger Ribonükleik Asit
NSAİİ:	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
NSE:	Nöron Spesifik Enolaz

PCR:	Polimeraz Chain Reaction
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PGE2:	Prostaglandin E2
SC:	Subkutan
TGF alfa:	Transforming Growth Factor alfa
TGF beta:	Transforming Growth Factor beta
TNF-alfa:	Tümör Nekroz Faktör alfa
USG:	Ultrasonografi
VEGF:	Vasculer Endotelial Growth Factor

TEŞEKKÜR

Ailem...bana en büyük desteği veren onlar oldu, onların karşılıksız verdikleri destek ve sevgiye teşekkürler. Sevgili anne ve baba; bu onur sizlerin... Biricik ablam, zor günlerimde bana destek oldun; hiçbir teşekkür benim için yaptıklarının karşılığı olamayacak...

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana yardımcı olan, yaptığım işe duyduğum sevginin şekillenmesini sağlayan, yetişmemde emeği geçen; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Şimşek ve Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Mesut Akarsu'ya, tezimin tamamlanmasında emeği geçen Prof. Dr. Özgül Sağol, Uzm. Dr. Hasan Kayahan, Uzm. Dr. Murat Meral, Uzm.Dr. Mehtap Yüksel, Dr.Anıl Aysal, Dr. Refik Budak'a ve uzmanlık eğitimi süresi boyunca yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dostluğumuzu bu zamana kadar getirebildiğimiz siz gerçek dostlarım: Dr. Devrim Dölek, Dr. Dilek Solmaz, Dr. Çilem-Ömer Binicier, Dr. Emre Gerçekker, Dr. Mustafa Demirpençe...Hayatımın birer parçası olduğunuz için teşekkürler...

Tezimi hazırlama sürecinde her zaman yanımda olan, bu zorlu süreçte bana destek olan, sevgilerini ve dostluklarını paylaşan sevgili Dr. Ali Aycan Kavala ve Murat Akduman'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Fırtınalı günlerde beni yalnız bırakmayan, yüreklerinde dört mevsimi bana yaşatan herkese teşekkürler...

Saygılarımla;
Dr. Göksel Bengi.

ÖZET

KOLON KANSER VE POLİP DOKUSUNDA GLP-2 RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Göksel Bengi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

dr.gokselbengi@hotmail.com

Amaç

İnsanlarda kolon kanseri ve bunun öncüsü kolon poliplerinin oluşumu ile Glukagon Like Peptid-2 (GLP-2) ve GLP-2 R arasındaki ilişkiyi göstererek kolon polip ve kanseri gelişim patogenezinin katkısında bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Alt gastrointestinal sistem endoskopisi esnasında kolon polibi saptanıp biyopsi alınan ve yine endoskopik işlemde kolon kanseri ile uyumlu bulguları saptanıp biyopsi alınan hastalardan, patolojik tanıları kolon polibi ve kolon kanseri olan, kolon polibi grubuna 20 hasta (12 E, 8K, ortalama yaş: 64±9.4); kolon kanseri grubuna 30 hasta (17 E, 13K, ortalama yaş: 62±10,7) alınmıştır. Aynı hastalardan, çalışmanın karşılaştırma verilerini oluşturabilmek için normal kolon mukoza dokularından da biyopsi alınmıştır. Poli-L-lizinli lamlara hazırlanan kesitler GLP-2 Reseptör Antikor (1:100-1:200, 1 mg/ml) immunhistokimyasal boyasıyla boyanmıştır.

Sonuçlar

GLP-2R pozitifliği; kanserli hastalarda %20 (6/30) oranında fokal sitoplazmik boyanma şeklinde, adenomlarda %0, normal mukozadaki enteroendokrin hücrelerde %100 bulunmuştur. Polip ile normal (p=0.000) ve kanser ile normal doku (p=0.000) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Polip ile kanser dokusu karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0.023).

Tartışma

Sonuç olarak; farelerde yapılan çalışmanın aksine insanda kolon poliplerinde GLP-2R ekspresyonu gösterilmemiştir. Bu; kolon adenom-kanser patogenezinde GLP-2R ekspresyonunun etkin olmadığını düşündürmektedir. Ancak ileri evre kolon kanseri ve olasılıkla metastaz patogenezinde, GLP-2R ekspresyonunun etkisi olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayısı ve farklı metodlarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: GLP-2R, Kolon adenom ve kanseri

SUMMARY

EVALUATION OF GLP-2 RECEPTOR EXPRESSION IN COLON CANCER AND POLYP TISSUE

Dr. Göksel Bengi drgokselbengi@hotmail.com

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR 35340

Background and aim

The objective is to contribute to developmental pathogenesis of colon polyp and cancer by presenting the relation between colon polyp formation, the precursor of colon cancer in human and Glukagon Like Peptid-2 (GLP-2) & GLP-2 R.

Material and Methods

The patients, who were pathologically diagnosed with colon polyp and colon cancer, among the group of patients, whose biopsy was collected upon detection of colon polyp during lower gastrointestinal system endoscopy, and the patients, whose biopsy was collected during endoscopy upon detection of findings indicating colon cancer, were included in the study. There were 20 patients (12 M, 8 F, average age: 64 ± 9.4) in colon polyp group and 30 patients (17M, 13F, average age: 62 ± 10.7) in colon cancer group. In order to create comparison data of the study, biopsies were collected from normal colon mucosa tissues of the same patients. Incisions prepared on poly-L-lysine microscope slides were coloured by GLP-2 Receptor Antibody (1:100-1:200, 1 mg/ml) immunohistochemical stain.

Results

GLP-2R positivity of cancer patients was 20% (6/30) in focal cytoplasmic coloration while it was 0% in adenomas and 100% in enteroendocrine cells in normal mucosa. The comparison of polyp and normal tissue ($p=0.000$) and cancer and normal tissue ($p=0.000$) showed statistically significant difference. The comparison of polyp and cancer tissues also presented statistically significant difference ($p=0.023$).

Conclusion

In conclusion, GLP-2R expression in colon polyps was not detected in human in contrary to the study on mice. This makes us think GLP-2R expression is not efficient in adenoma-cancer pathogenesis. However, GLP-2R expression might have efficacy on advanced level of colon cancer and probably in metastasis pathogenesis. More studies are needed on this subject with more facts and different methods.

Key words: GLP-2R, Colon adenoma and cancer

1.GİRİŞ VE AMAC:

Kolorektal kanser (KRK); dünyanın değişik toplumlarında farklı sıklıkta görülen onkolojik bir sorundur. Kalın barsak kanserleri prevalansı tüm maligniteler arasında üst sıralarda yer almaktadır. İstatistiksel bilgilerin güvenilir olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kolorektal kanserler; erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir [1]. Kansere bağlı ölümler arasında kolorektal karsinom, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır [2].

Genetik ve çevresel faktörler kolon kanseri gelişiminde etkilidirler. Genetik yatkınlık en belirgin risk faktörü olmakla birlikte kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadik kanserlerdir. Hüresel onkogenler, büyüme faktörleri ve reseptörler; kolorektal kanserin gelişimi ve büyümesinde rol almakla suçlanmaktadır [2].

Kalın barsağın adenom yapıları, büyük bir çoğunluğu lümene uzanım göstererek polip adını almakta ve genel olarak kolorektal karsinomların adenomatöz poliplerden geliştiğine dair güçlü veriler bulunmaktadır .

Glukagon like peptid-2 (GLP-2), başlıca distal ileum ve kolon olmak üzere ince barsak (İB) ve kalın barsak (KB) daki enteroendokrin L hücrelerinden üretilmekte ve salınmaktadır [3]. GLP-2, dakikalar içinde dipeptidil peptidaz 4 (DP 4) enzimi ile yıkılmaktadır ve gastrointestinal sistem epitelyal mukozasının fonksiyonunun ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır .

GLP-2'nin; ilk defa 1996 yılında murin'lerin ince barsaklarında mukozal epitelyal proliferasyonun güçlü uyarıcısı olduğu gösterilmiştir [4]. GLP-2 'nin proliferatif etkisi; mice, rat, domuz ve insanlarda ekzojen GLP-2 verilmesi ile gösterilmiştir [5]. Benzer hayvan çalışmalarında indometazinle oluşturulan kolit modeli ve kemoterapi ilişkili mukozit olgularında GLP-2 uygulamasının mukozal iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir [6].

Aktif Crohn / Ülseratif kolit hastalarında dolaşımdaki GLP-2 seviyeleri artmış bulunmuş ve plazma DP 4 aktivitesinde azalma görülmüştür [7]. Bu da bize GLP-2'nin inflamatuvar barsak hastalıklarında intestinal mukozal iyileşmesindeki rolünü göstermektedir.

Micelerde yapılan bir çalışmada; 1,2-dimetilhidralazine (DMH) sonrası GLP-2 verilerek deneysel kolon kanseri modeli yaratılmış ve klinik-patolojik özellikleri açısından insanlardakine benzer olacağı düşünülmüştür [8]. Bu da bize insanlardaki kolon kanseri gelişiminde bilinen genetik mutasyonlar haricinde GLP-2 ve GLP-2 R ekspresyonunda da artış olduğunu düşündürmektedir.

Bilindiği üzere kolon kanseri ve polip dokusunda PGE2 ekspresyonu artmaktadır ve PGE2 oluşumunu inhibe eden Sulindac ve COX-2 inhibitörleri bu olgularda koruma amaçlı kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalardaki sonuçlarla GLP-2 nin özellikle kolondaki proliferatif ve antiapoptotik etkileri göz önüne alındığında, insan kolon kanseri ve polip gelişiminde de önemli rol oynadığı düşünölmektedir. GLP-2 ile polip ve kanser dokusunda ilişki saptandığında hem patogenetik süreç hakkında yeni bir bilgi edinilmiş olacak hem de kolon kanseri korumasında COX-2 blokasyonuna benzer şekilde GLP-2R bloke eden tedavi yaklaşımları gündeme gelecektir .

İnsanlarda kolon kanseri ve bunun öncüsü kolon poliplerinin oluşumu ile GLP-2 ve GLP-2 R arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir yayına literatürde rastlanmamaktadır.

Bizim amacımız bu ilişkiyi göstererek kolon polip ve kanseri gelişim patogeneziine katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.Epidemiyoloji

Kolorektal Kanserler (KRK), dünyanın değişik toplumlarında farklı sıklıklarda görülen onkolojik bir sorundur. Ancak kolorektal kanserlerin coğrafi dağılımında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Endüstrileşmiş batı toplumlarında hem ortalama yaşam süresinin uzaması hem de diyet ve çevresel faktörlerin etkisiyle kolorektal kanserler daha sık görülmektedir. Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yüksek, Doğu Avrupa' da orta, Orta Afrika'da ise düşük oranda görülmektedir [2]. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde de kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır. Bu coğrafi farklılıkların ; genetik yatkınlık yanında, diyetSEL ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu kabul edilmektedir.

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen dördüncü kanser olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde ikinci, bayanlarda üçüncü sıradadır. Kolorektal kanserlerden ölüm, bütün kanserlerden ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır. Sporadik kolorektal kanser gelişiminde yaş major bir risk faktörüdür. İnsidans 40 yaşından itibaren artmaya başlamakla birlikte, olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür [2].

Her yıl dünyada yaklaşık bir milyon yeni kolorektal kanser vakası bildirilmektedir. İstatistiksel bilgilerin güvenilir olduğu ABD'de kolorektal kanserler; erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir [1]. Kolon kanseri prevalansı yüz binde 15-16 dır. Kolon kanserlerinde genelde cins ve ırk farkı dikkati çekmezken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenmektedir [9].

ABD'de yapılan çalışmaların ortak analizlerinde sıklık hızı 1980 ortalarına kadar artarken 1985'ten itibaren azalmaya başlamıştır. Sıklıktaki azalma için değişik faktörlerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, toplumun diyet ve yaşam şekli değişikliği ile KRK insidansının % 66-75 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir [10]. DiyetSEL faktörler dışında aspirin ve NSAİİ kullanımının rolü [11] ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmış olmalarının da kanser insidansındaki düşüşün nedeni olabileceği belirtilmiştir [12].

Kolorektal kanserlerin gelişmesinde çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörler de önemli bir rol oynamaktadır ve bugün için hastalığın her iki faktörün de karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

2.2 Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık en belirgin risk faktörü olmakla beraber kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadik kanserlerdir.

2.2.1.Yaş

Bütün toplumlarda kolorektal kanserli hastaların % 90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup ileri yaş hali orta derecede risk faktörüdür.Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir [13].

2.2.2.Aile Öyküsü

-Sporadik Kanserler:

Hereditör sendromlar yanında sporadik kanserler için de genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığa sahip bireylerin 1.derece yakınlarında KRK gelişme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır.

-Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Varyantları (Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Polipozis Coli Sendromu, Cronchite-Canada Sendromu):

Otozomal dominant şekilde nakledilir. Kolorektal kanserlerin %1 'inden azını oluşturur. Çoğu tübüler veya tübülovillöz adenomlardır. Tipik FAP' de polipler 15-20 yaşında çıkmaya başlar ve kolektomi yapılmayan hastaların % 90'ında 45 yaşına kadar kanser gelişir [14].

-Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCK-Lynch Sendromu):

HNPCK grubu da otozomal dominant kalıtım gösteren sendromlardır. Bütün KRK'in %2-6 sını oluştururlar [15]. HNPCK genetiğinde; h MSH2, h MLH1, h PMS1 ve h PMS2 genleri DNA replikasyonu sırasında oluşan baz çifti yanlış eşleşmelerini tamir etmede rol oynayan genlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar düzeltilemeyen genetik hatalara ve HNPCK 'ya yol açabilmektedir [16]. Lynch-1 ve Lynch-2 alt grupları vardır. Her iki grupta benzer KRK belirtileri gösterir. Kanseri erken yaşta gelişir; öncesine ait polipozis öyküsü yoktur ve sağ kolon tutulumu dominanttır. Takip edilen % 10 olguda senkron ya da ilk tanıdan sonraki 6 ay içinde anastomoz dışındaki bölgede metakron kanserler gelişir. Lynch 2'de ekstrakolonik tümör gelişim riski yüksektir. Over, mide, ince barsak, hepatobilyer sistem, renal pelvis veya üreter kanseri gelişim riski yüksektir [15].

2.2.3. Kişisel Öyküde Adenom veya Kansere Olması

KRK'lerin büyük bir kısmı adenomatöz poliplerin doğal seyri sonucu gelişmektedir. Adenomlar tanım olarak displazik epitel sahiptir ve bu benign neoplazmlar malign dejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Adenomdan karsinoma geçiş süreci polip çapının büyüklüğü ve villöz komponent oranının fazlalığı ile ilişkilidir (tablo 1). Klinik çalışmalar adenomdan invaziv kansere ilerlemenin 5-10 yıl alabildiğini göstermektedir. Adenomların kolonda dağılımı ile karsinom dağılımı paraleldir ve bunun en güzel örneği famiyal polipozis koli sendromlarıdır. Endoskopik veya cerrahi olarak çıkarılan birçok polipte kanser odağı saptanmaktadır. Kansere riskinin polipteki displazi derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca polipektomi yapılan hasta grubunda KRK'den ölüm oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Kolorektal kanseri olan bir kişide aynı anda ikinci bir kansere ihtimali (senkron kanser) % 2-6 ve daha sonradan kansere çıkması (metakron kanser) % 1.1-4.7 oranındadır. Yapılan çalışmalarda metakron kanserlerin ilk kanserden 5-7 yıl sonra geliştiği gösterilmiştir [17].

Tablo 1: Kolorektal Poliplerin Malignite Riskleri (13)

Adenom	İnsidans %	Çap (cm)			Kansere insidansı %
		<1	1-2	>2	
Tübüler	75	76	20	4	5
Tubulovillöz	15	25	47	28	23
Villöz	10	14	26	60	41

2.2.4. Diyet

Kolorektal kansere oranlarının yüksek olduğu batı toplumlarında total kalorinin %40-45'ini doymuş ve doymamış yağ oluştururken, düşük riske sahip toplumlarda yağ oranı total kalorinin %10-15'ini oluşturur [18]. Yani et ve yağdan zengin yüksek kalorili beslenmenin antioksidan, antimutajen, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Bunlar kolon mukoza epitel hücrelerinin rejenerasyon direncinin ve mukus kalitesinin kaybına neden olmaktadır [19]. Diyetdeki yağ; karaciğerde kolesterol ve primer safra asidi sentezini arttırmakta, bu maddeler kolon bakterileri tarafından sekonder safra asitleri ve kolesterol metabolitlerine dönüştürülerek kolonik mukozada hasar oluşturmaktadırlar. Hem oluşan hasar

hem de özellikle sekonder safra asitlerinin etkisiyle kolonik ornitin dekarboksilaz düzeyleri artmakta, protein kinaz c aktive olmakta ve arasıdonik asitten prostaglandinler sentez edilmektedir; bu olayların ve ayrıca mukozal hasarın da doğrudan etkisiyle hücrel proliferasyon artmaktadır. Prolifere olan hücreler ise karsinojenlerin ve diğer genotoksik olayların etkilerine oldukça duyarlıdırlar. Bu tip karsinojenler yiyeceklerin bazı işlemlerden geçmesi sırasında, doğrudan ateş ızgarasında et ve balık gibi yiyeceklerin pişirilmesiyle ya da özellikle yüksek yağ içerikli diyet üzerine kolonik bakteriyel enzimlerin etkisiyle oluşmakta ve kolon karsinogenezisini başlatabilmektedirler [20].

Tüm faktörler barsak epitelini ile direkt temasta olan intralüminal floranın ve içeriğinin değişmesine, epitel hücre membranlarında yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Ayrıca sitokinler, interlökinler, prostaglandinler ve TNF-alfa, nitrik oksit gibi iltihabi medyatörler mukoza epitel destrüksiyonunun kalıcı hale gelmesine neden olur. Sonuçta genetik ve somatik mutasyonlarla karsinogenezis başlar [21].

2.2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Kronik ülseratif koliti ve Crohn hastalığı olanlarda kolon kanser riskinin hastalık süresi ve yaygınlığı ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama %3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra % 10'a, 25 yıl sonra ise %30'lara kadar yükselmektedir. Pankoliti olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler [22]. Yine, ülseratif kolitle birlikte primer sklerozan kolanjit varsa riskin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [23]. Crohn'lu hastalarda kolon kanseri genel toplumdaki daha erken yaşta görülür ve çoğunluğu müsinöz karsinomlar olup cerrahi bypass yapılan segmentte veya striktür gelişen segmentte daha sık görülür. Klinik bulguların (rektal kanama, dışkılama alışkanlığında değişiklik) altta yatan hastalık tarafından taklit edilmesi nedeniyle tanı daha güç ve geç konur .

2.2.6. Diabetes Mellitus

Diabetes mellituslu hastalarda kolon kanseri insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [24]. İnsülinin, kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğunu ve kolonik tümör hücrelerini uyardığını gösteren çalışmalara dayanılarak hiperinsülinemik seyreden olgular için olası bir açıklama getirilmeye çalışılmıştır [25]. Yine benzer olarak artmış plazma IGF-1 düzeyleri olanlarda kolorektal kanser riski daha yüksek

bulunmuştur; aksine, artmış plazma IGFBP-3 düzeylerinin ise koruyucu olduğu gösterilmiştir [26].

2.2.7.Akromegali

Son yıllarda akromegalili hastalarda , tübülovillöz adenom ve kolorektal kanser riskinin arttığı net olarak ortaya konmuştur. Patogeneizde GH / IGF-1 aksının olduğu vurgulanmıştır. 155 akromegalili hastada yapılan çalışmada adenom sıklığı % 25, kolorektal kanser sıklığı ise % 5 bulunmuştur. Kolorektal kanser riskinin normal populusyona göre 13 kat fazla olduğu ve bunun da özellikle 50 yaş üstünde daha sık olduğu görülmüştür. Hastalığın tedavisi ile IGF-1 düzeylerinin düştüğü ve adenomatöz polip ve kolorektal kanser sıklığının azaldığı gösterilmiştir [27].

2.2.8.Diğer Risk Faktörleri

-Kolesistektomi: Bazı çalışmalarda sağ taraf kolon kanseri ile kolesistektomi arasında ilişki vurgulanmışsa da [28] bu durumun aksi bulgular da mevcuttur .

-Alkol: Alkol tüketimi ile KRK riski artışı arasında ilgi gözlenmişse de bu ilişki tam net değildir [29]. Risk artışının, alkolün folat emilimini azaltması veya folat alımının azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

-Sigara içimi ile artmış kolorektal kanser sıklığı ve mortalitesi bildirilmiştir [29].

-Üreterokolik anastamozlar da üreterik stomada artmış neoplaziyle birliktedir [30]. Patogeneizde, idrarla atılan karsinojenler ve idrarın oluşturduğu mukozal hasarı onarma dönemindeki proliferasyon suçlanmıştır.

-Önceki pelvik radyasyon öyküsü: Radyasyonun tetiklediği mutasyonlar sonucu pelvik bölgeye radyoterapi alanlarda 5-10 yıl sonra yüksek kolorektal kanser oranları izlenmiştir [31].

-Obezite: Sağlıksız diyetdeki karsinojenler ve artmış insülin seviyeleri patogeneizde sorumlu tutulmuştur [32].

-Streptokokus Bovis bakteriyemisi: Bu bakterinin kolonosit proliferasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir[33].

2.3.Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler

2.3.1.Diyet

Epidemiyolojik çalışmalar meyve ve sebzeden zengin diyetle beslenmenin kolorektal kanserden koruyucu rolüne işaret etmektedir. Bu koruyucu etkinin; sebze ve meyvelerdeki fiber (lif içeriği), antioksidan, vitaminler, folik asit, selenyum gibi mineraller, diğer mikronutrientler veya fitokimyasallara veya henüz tam bilmediğimiz elementlere bağlı olduğu düşünülmektedir [34].

-Folik asid: Hayvan ve insan çalışmalarında elde edilen bilgiler folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. 400 mikrogram / gün folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlarda KRK gelişme riski önemli oranda azalmaktadır. Bu faydalı etki kullanımdan 15 yıl sonra belirgin olarak ortaya çıkmıştır [35].

-Fiber:Yapılan bir grup epidemiyolojik çalışmada; kolorektal kanser korumasında diyetsel lifin potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla KRK riskinin % 40 oranında düşürülebileceği ileri sürülmüştür [36]. Lifin koruyucu etki mekanizması; dışkı kitlesini arttırması, karsinogenleri ve karsinogenezi başlatan faktörleri dilue etmesi ve bunların intestinal geçiş zamanını kısaltarak mukozaya temas süresini en aza indirmesi şeklinde açıklanmaktadır.

-Kalsiyum: Kalsiyumun koruyucu etkisinin bireysel vitamin D reseptör genotipine bağlı olduğunu telkin eden çalışmalar vardır. Kalsiyumun kolonik epitelyal hücre proliferasyonunu azaltmak suretiyle koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir [37].

2.3.2.Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin kolon kanseri korunmasıyla ilişkili olduğuna ait gözlemler mevcuttur [38]. Fakat fiziksel aktivitenin koruyucu etkiyi nasıl yaptığı bilinmemektedir.

2.3.3. Aspirin ve Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Kolon kanseri gelişiminde aspirin ve diğer NSAİİ ilaçların koruyucu etkisini gösteren önemli çalışmalar mevcuttur [39]. Kardiyovasküler hastalıktan koruyucu dozlarda uzun süreli düzenli aspirin kullanımının (en az 10 yıl) kolon kanserinden koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir [40]. Bu grup ajanlar ile siklooksijenaz-2 inhibisyonu olmakta; sonuçta apoptozis artmakta ve tümör hücresi büyümesi azalmaktadır. Bir NSAİİ grubundan olan ‘Sulindak’

FAP' li hastalarda adenomatöz poliplerin sayı ve çaplarını, yine olası adenom ve kanser öncülleri olan kolondaki aberan kript odaklarının sayısını azaltabilmektedir [41].

2.3.4. Hormon Replasman Tedavisi

Bazı çalışmalar postmenapozal kadınlarda hormon kullanımının KRK riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Koruyucu etki mekanizması henüz açıklık kazanmamıştır.

2.3.5.HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Pravastatin ve Simvastatin ile yapılan klinik çalışmalarda kolon kanseri insidansında azalma gözlenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında da bu ilaçların kolon kanser gelişimini % 65 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu ajanların apoptozisi uyardığı ve kolon kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve sulindak ilavesi ile bu etkilerin daha da arttığı gösterilmiştir [42].

2.3.6. Polipektomi Öyküsü

KRK' lerin büyük çoğunluğu adenomatöz poliplerin doğal seyri ile ortalama 7 yıllık zaman periyodunda gelişmektedir. Adenomatöz poliplerin çıkarılması ile KRK insidansı ve mortalitesi azalmaktadır.

2.4.Kolorektal Kanserde Moleküler Biyoloji

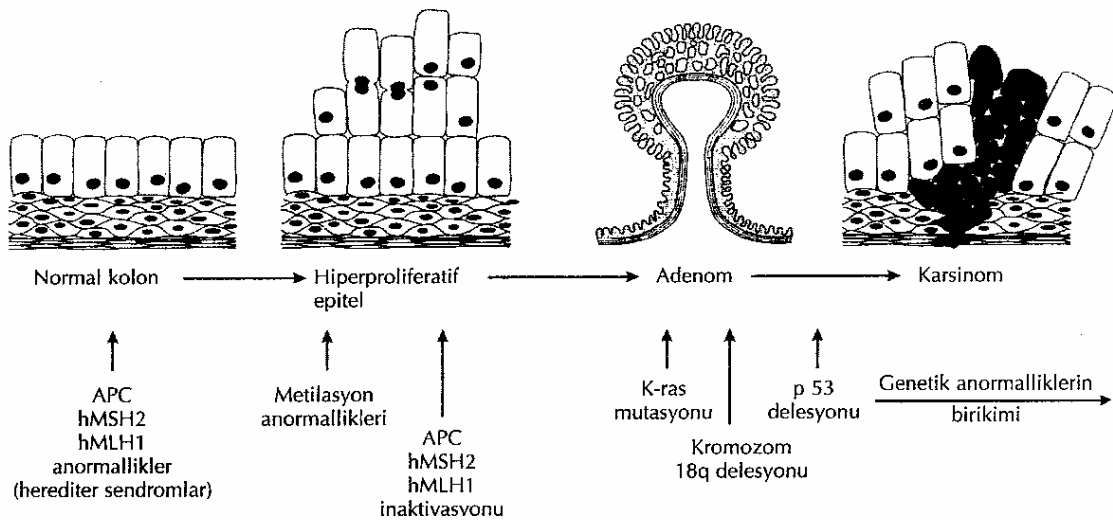
Kanser, hücre büyümesini ve ölümünü doğrudan kontrol eden genlerdeki mutasyonların birikimi sonucu gelişir. Adenom-karsinom ardışıklığı, kolorektal karsinogenezis için temel mekanizma olarak düşünülmektedir (şekil 2). Proto-onkojenler, normal hücresel büyüme ve bölünme için gerekli olan hücresel genlerdir. Noktasal mutasyonlarla, kromozomal translokasyonlarla ve gen amplifikasyonlarıyla aktive olan proto-onkojenler hücre büyümesinin artışına yol açar. Kolorektal kanser ile ilişkili proto-onkojen örnekleri K-ras, c-myc ve c-src'dir.

Tümör baskılayıcı genler hücre büyümesini sınırlarlar. Tümör baskılayıcı fonksiyon kayb olduğunda hücre büyümesi artar. Tümör baskılayıcı gene örnekler; 17 p'deki p53, 5q'daki adenomatöz polipozis koli (APC) ve 'deleted in colon cancer'(DCC), SMAD-4 ve JV18-1/MADR2 genleridir .

Kolorektal kanserde histopatolojik olarak tanınan erken neoplastik lezyon 'aberrant kript odağı' dır. Aberrant kript odağı, tabandan lüminal yüzeye doğru artan bir çoğalma ile belirlenen dallanmış epitelyal kript kümelerinden oluşur. Aberrant kript odağında , APC ve K-ras genlerinde mutasyonlar oluşmakta ve hücrelere büyüme avantajı kazandırarak displastik adenomların oluşmasına yol açmaktadır (tubuler, tubulovillöz, villöz). Sonuçta bazı adenomlar invaziv karsinoma dönüşmektedir.

Kolorektal karsinogenezde; APC ve beta-katenin'deki mutasyonlar erken dönemde oluşurken, P53'deki mutasyonlar geç dönemde izlenir (şekil 1). Aberrant kript odağında K-ras mutasyonları belirlense de , bu mutasyonlar 1 cm'nin altındaki adenomlarda nadiren görülür ancak daha büyük adenomlarda ve kolorektal karsinomlarda siktir. Bu durum K-ras mutasyonlarının kolorektal kanser patogenezinde geç dönemde oluştuğuna işaret etmektedir [43].

Tümörler farklı anjiyojenik, invaziv ve metastatik özelliklere sahip heterojen hücre popülasyonlarından oluşur. Metastaz oluşması için, tümör hücrelerinin büyüme, invazyon, embolizasyon, dolaşımda ya da lenfatik kanallarda sağkalma, ekstrasvazyon ve hedef organda tohumlanma gibi zorlu etaplardan oluşan seleksiyon sürecini aşmaları gerekmektedir.



Şekil 1: Kolorektal Kanserin Gelişiminde Oluşan Moleküler Genetik Olaylar (110)

Primer kanserden metastaza uzanan yolculukta büyüme faktörleri, anjiyogenez faktörleri, adezyon molekülleri ve proteolitik enzimler oluşan değişikliklerden sorumludur. Transforming Growth Faktör (TGF-alfa) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) kolorektal kanserde saptanan

büyüme faktörleridir. TGF-beta ailesi normalde antiproliferatif yanıt sergiler. TGF-beta'da oluşan mutasyonlar antiproliferatif yanıtın kaybı ile tümör progresyonuna katkıda bulunur, anjiyogenezisi indüklerler ve sonuçta tümör ilerlemesi hızlanır.

Kolorektal kanserde en çok çalışılmış olan anjiyogenezis faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF'nin artmış ekspresyonu kolorektal karsinom progresyonu ve metastazı ile birlikte dir.

Metastaz yolunda önemli bir basamak adezyon molekül ekspresyonundaki değişikliklerdir. İntegrinler, kaderinler, immunglobulin süpergen ailesi (örneğin CEA), selektinler ve hyalüronat resptörleri bu moleküllerden bazılarıdır. Tümör hücrelerinin metastaz oluşturabilmesi için hem tümörün biyolojik agresifliği fazla olmalı, hem de hedef organda ideal mikroçevre bulunmalıdır [43].

2.5.Kolorektal Kanserde Histopatoloji

2.5.1.Neoplazik Polipler (Adenomlar)

Adenomlar, kolorektal mukozanın benign glandüler tümörleridir. Kript epitelinden kaynaklanan adenom hücrelerinde; diferansiasyon kusuru nedeni ile bu lezyonlar, karsinomatöz transformasyon olayında preneoplastik dönemin simgesi olarak kabul edilmektedirler. Makroskopik ve mikroskopik olarak üç morfolojik tipe ayrılırlar (Tubuler, tubulovillöz, villöz adenom) [44]. Poliplerin % 65-80'i tubuler, % 5-10'u villöz ve % 10-25'i tubulovillöz'dür.

Tubuler adenomlar % 60 sol kolon ve rektumda lokalizedirler. Sesil ya da saplı, tek ya da multipl olabilirler. Ortalama 1 cm den büyük çapa ulaştıklarında klinik verirler. Malignite potansiyeli için düşük-orta derece olarak tanımlanabilirler [44].

Tübülovillöz adenomlar , tübüler adenomlarda villöz proliferasyon oranı % 40-50 civarında olduğunda bu ismi alırlar. Genellikle orta boy saplı, 1-1.5 cm çapında oluşumlardır. Kolonun familyal polipozis vakalarında, Gardner, Turcot sendromları gibi sendromlarda kolon mukozası tübüler ya da tübülovillöz adenomlarla örtülüdür [45].

Villöz adenomlar , daha çok ileri yaşlarda tek bir kitle şeklinde rektum veya sigmoidde görülürler. Genellikle sapsız veya kısa saplı, sayısız villöz çıkıntılardan oluşur ve bu adenomlar zamanla büyüyerek tüm barsağı çepeçevre sarabilirler. Histolojik olarak müsinden zengin yüksek silendirik hücrelerden oluşan villöz yapılardan meydana gelirler. Malignite potansiyeli % 24-70 arasında değişir [45].

2.5.2.Displazi

Prekanseröz bir lezyondur. Mukozada anormal hücrel ve striktürel değişikliklere neden olan inaktif ve noninvaziv tümöral transformasyondur. Kolorektal mukozada, displazik adenomlarda, adenomatöz hiperplazi ve iltihabi barsak hastalığında görülebilir. Diffuz ya da parsiyel olabilir. Derecelendirilmesinde ise hafif, orta ve ağır dereceli gibi bir sınıflama vardır. Tüm adenomlarda en az hafif derecede displazik değişim mevcuttur. Bir adenomda ağır derecede displazik değişimin varlığından söz edebilmek için en az üç kriptomda ağır displazinin saptanması gerekir.

2.5.3.Kanser

Kolorektal kanserler % 60 oranında rektosigmoid yerleşimli olup , % 30 oranında sağ kolonda görülürler [45]. Kolorektal kanserlerin % 90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturur. Dünya Sağlık Örgütünün kolorektal karsinom sınıflaması aşağıdaki gibidir:

Adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

Undiferansiye karsinom

Adenokarsinom

Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre derecelendirme yapılır. Hastaların % 15-20'si grade 1 ya da iyi diferansiyedir. % 60-70 grade 2 ya da orta diferansiye, %15-20'si grade 3 ya da az diferansiyedir.

Grade 1 karsinomlar mikroskopik olarak adenoma epiteline benzer. Hücreler uniform görünümde, polarite kaybı yok veya minimaldir.

Grade 2 tümörlerde tübül yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif-orta düzeyde kayıp vardır.

Grade 3 tümörlerde glandüler-tübül yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir.

Müsinöz Adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar da (müsin birikimi intrasitoplazmik olduğunda hücre çekirdeğini bir kenara iterek taşlı yüzük hücreli kanser adını alır) bu gruba eklendiğinde, kolorektal karsinomlar içinde görülme sıklığı % 10'dur. Müsinöz karsinoma tanısı için müsinöz komponentin tümörün % 50'sinden fazla olması gerekir. Müsinöz karsinomlar bazı durumlarda daha fazla görülür. Bunlar; genç erişkin ve çocukların kanserleri, villöz adenoma zemininde gelişmiş tümörler, ülseratif kolitli ve radyoterapi alan hastalarda gelişen tümörler ve düşük kolorektal kanser sıklığı olan ülkelerde görülen tümörlerdir.

Bu grup tümörler daha ileri evrede olup daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler.

Küçük Hücreli Karsinom

Histopatolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı özellikleri taşır ve kolorektal kanserlerin % 1'inden azını oluşturur. Tanı sırasında hemen tüm olgularda lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür. Bu tümörün tanısı immünohistokimyasal olarak kromogranin, sinaptofizin, NSE ve Leu-7 nin gösterilmesi ile konur.

Undiferansiye Karsinom

Tümörü oluşturan hücreler glandüler ve diğer daha az görülen diferansiye tümör hücrelerine benzemez. Kolorektal tümörlerin % 1'ini oluşturur. Tümör hücreleri genellikle iyi sınırlı, tek düze ve küçük / orta büyüklükte nükleosludur.

Skvamöz / Adenoskvamöz Karsinom:

Genellikle ülseratif kolit, pelvik radyasyon ve şistozomiazisli olgulara ikincil olarak gelişen kolorektal karsinomlarda sıktır. Bu tümörün tanısı için hastada başka bir odakta skvamöz hücreli karsinom olmamalıdır.

Seyrek Görülen Kolorektal Karsinomlar

Karsinosarkom, koryokarsinom alanları içeren adenokarsinom, clear hücreli adenokarsinom ve hepatoid adenokarsinomdur.

Erken Kolon Karsinomu (Small Early Flat Carcinoma)

Daha çok Japon patoloğlar tarafından kabul edilen ve tanımlanan bu lezyon Batı'da az oranda görülmektedir. Karsinom derinliği mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Makroskopik olarak düzgün ve plak biçiminde olup genellikle 1 cm'den küçüktürler.

2.6.Kolorektal Kanser İçin Tarama Programları ve Tarama Yöntemleri

Tarama programlarına; hastaların kişisel, ailesel risk faktörleri ve medikal öyküleri değerlendirilip hastaların risk grupları sınıflandırılarak başlanmalıdır. Tüm yöntemlerin avantaj ve dezavantajları belirlenmelidir ve tarama yöntemi seçimi buna göre şekillenmelidir. Eğer tarama yöntemiyle anormal bir sonuç alınırsa , hekim kolonoskopi ile kolon ve rektumu kapsayacak tam bir yapısal değerlendirme önermelidir.

Hastalarda dışkılama alışkanlığında değişme, kabızlık, kramp şeklinde karın ağrısı, gayta çapında incelme, rektal kanama, tenezm hali, sık dışkılama ihtiyacı ve ishal gibi belirti ve bulgular kesin olarak araştırılmalı ve kolon kanseri olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca demir eksikliği anemisi, kilo kaybı, halsizlik, kuvvetsizlik gibi durumlarda da altta yatan bir kolorektal kanser hatırlanmalıdır.

2.6.1.Dışkıda Gizli Kan Testi

Yılda bir kez diyet kısıtlaması ile birlikte guaiac temelli bir test ya da diyet kısıtlaması yapılmadan immunhistokimyasal yöntemli bir test kullanılarak dışkıda gizli kan testi (DGKT) önerilmelidir. Rehidrasyon yapılmadan ardışık 3 dışkı örneğinin her birinden 2 örnek incelenmelidir. Herhangi bir örnekte pozitif bulgu saptanırsa kolonoskopi yapılmalıdır. Kolorektal kanserler ve adenomlar aralıklı olarak kanayabildikleri için bir örnekte yalancı negatiflik % 50 dir.

Tek bir DGKT'nin duyarlılığı % 30-50 arasında düşük oranlarda iken, yıllık tekrarlandığında % 92'lere kadar kanserleri saptama oranı vardır [46].

2.6.2.Sigmoidoskopi

Fleksible sigmoidoskopi 5 yılda bir önerilmelidir. Sigmoidoskopinin ulaşabildiği mesafede kolorektal kanserlerin üçte ikisi saptanmaktadır. Sigmoidoskopi ile saptanan kanserden sonra kolonoskopi yapılması tartışmalıdır ve kişisel değerlendirme yapılmalıdır. Bazı çalışmalar distal adenoma yokluğunda proksimal ileri adenom görülme prevalansının % 2-5 oranında olduğunu göstermiştir [47].

2.6.3.Dışkıda Gizli Kan Testi ve Fleksible Sigmoidoskopi Kombinasyonu

Yılda bir DGKT ve 5 yılda bir fleksible sigmoidoskopi önerilmektedir. 2 test yapılacaksa önce DGKT yapılmalıdır. Çünkü pozitif sonuç çıktığında kolonoskopi yapılması gerekir. Bu kombine tarama stratejisinin mortaliteyi düşürdüğüne dair henüz randomize kontrollü bir çalışma yoktur [48].

2.6.4.Kolonoskopi

Kolonoskopi her 10 yılda bir önerilir. Kolonoskopi poliplerin tanınması, çıkarılmasını ve kolon boyunca saptanan kanserlerden biyopsi alınmasını sağlar. Bununla birlikte kolonoskopi diğer testlere göre daha pahalı, daha riskli ve daha rahatsızlık vericidir [49].

Kolon polipleri tanısal amaçlı ya da tarama amacıyla yapılan kolonoskopilerin % 40'ında bulunur. Genel olarak küçük bir polibin (< 0.5 cm) 1 cm'lik bir çapa ulaşması için gerekli süre 3 yıl, bunda karsinom gelişmesi için gereken süre 2-5 yıl olarak hesaplanır. Kural olarak kolonoskopi esnasında saptanan tüm polipler snare ve elektrokoter yardımı ile çıkarılır [49].

2.6.5.Çift Kontrastlı Kolon Grafisi

5 yılda bir çift kontrast baryum enema tetkiki yapılması önerilmektedir. Ortalama risk grubundaki olgularda kolorektal kenser riski ya da insidansını azalttığına dair randomize çalışmalar yoktur. Sensitivitesi, 1 cm'den küçük poliplerde % 50-80 iken, 1 cm'den büyük poliplerde % 70-90 olarak bildirilmektedir. Görülen polipler çıkarılamaz ve kitleden biyopsi alınamaz. Bunun yanı sıra artefakt görme ve diğer bazı bulguları (dışkı gibi) polip olarak görme olasılığı daha fazladır. Anormal bulgu saptanan olgularda daha sonra kolonoskopi yapılması gerekir. Tüm kolonu göstermesi, yaygın kullanımı ve yaklaşık büyük poliplerin yarısını gösterebilmesi nedeniyle alternatif yöntemdir [50].

2.6.6.Sanal Kolonoskopi

Kolonun yüksek rezolusyonlu üç boyutlu görüntüsünü sağlamaktadır. Bu prosedürde hasta standart kolon hazırlığı ile hazırlanmakta, hava verilmekte ve bu da hastalar için konforlu bir yöntem olmamaktadır, ayrıca hasta radyasyona maruz kalmaktadır. Bununla birlikte invaziv değildir ve majör komplikasyonları yoktur. Araştırmalar dışında yaygın taramalar için henüz hazır değildir [51].

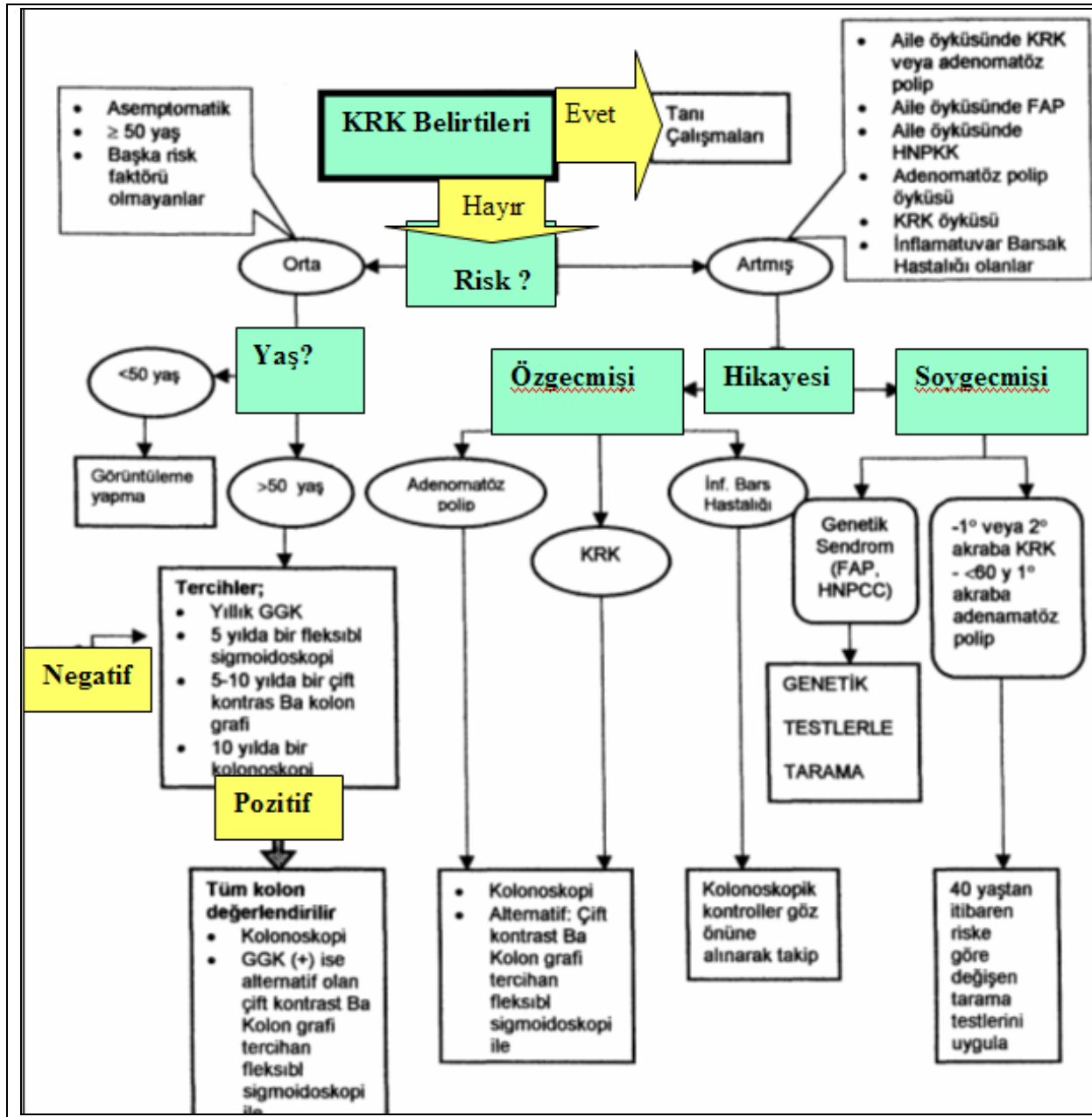
2.6.7.Dışkıda Değişmiş DNA

Dışkıdan analiz edilebilir insan DNA'sı elde etmek şu anda mümkündür, böylece DNA abnormaliteleri ve genetik anormallikler araştırılabilir. Üç farklı abnormalitenin değerlendirildiği bir çalışmada kolorektal kanser için % 71 sensitivite bildirilmiştir [52]. Bu testin performansını değerlendirmek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2:Yüksek Riskli Olgularda Kolorektal Kanser Tarama Önerileri

Ailesel Risk Kategorisi	Tarama Önerileri
1)≥60 yaşında birinci derece yakınında adenomatöz polip ya da kolorektal kanser olan , ya da ikinci derece yakınında KRK olanlar	1)Ortalama risk gibi ancak 40 yaşında başlamalı
2) 2 ya da daha fazla yakınında ^a kolon kanseri ya da < 60 yaşında birinci derece yakınında KRK ya da adenomatöz polip olan bir kişi varsa	2) 40 yaşında ya da en genç tanı konan bireyin tanı yaşından 10 yıl önce başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi
3)KRK olan bir 2. derece ya da 3. derece herhangi bir yakını olanlar ^{b,c}	3) Ortalama risk olarak değerlendirilir
4)Gen taşıyanlar ya da FAP için riskli olanlar ^d	4) 10-12 yaşlarında başlayarak ^e , yıllık sigmoidoskopi
5)Gen taşıyanlar ya da HNPCK için riskli olanlar	5) 20 -25 yaşında başlayarak ya da ilk tanı konan bireyin tanı yaşından 10 yıl önce başlayarak her 1-2 yılda bir kolonoskopi

^a Birinci derece yakınlar anne-baba ,kardeş ve çocukları kapsar
^b İkinci derece yakınlar büyük anne –baba ,teyze –hala ve dayı-amcaldır
^c Üçüncü derece yakınlar büyük büyük anne – baba ve kuzenlerdir
^d FAP' ın altgrupları , Gardner Sendromu , bazı Turcot Sendromlu aileler
^e AAPC ' de ,proksimal kolonik adenomlar sık görüldüğünden kolonoskopi yapılmalıdır.



Şekil 2: Kolorektal Kanser İçin Tarama ve Kontrol Algoritmi (56)

2.6.8. Tümör Belirleyiciler

Üzerinde en fazla çalışılan tümör belirleyici olan karsinoembriyjenik antijen (CEA) düşük duyarlılığı ve spesifitesinden dolayı geniş çaplı kitle taraması yapmak için uygun değildir. Akciğer, mide ve pankreas kanserlerinde de değeri yüksektir. Sigara içenlerde CEA yüksek değerlerde çıkabilmektedir. Ancak, preoperatif evrelemede ve postoperatif takiplerde nüksü belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir [53].

2.7.Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri

Kolorektal kanserli hastaların çoğu semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadır. Kolon kanserlerinin klinik bulguları genellikle primer tümörün kolonda yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Kolon kanserlerinin klinik özellikleri iki alt başlıkta incelenebilir: subakut ve akut semptomlar.

2.7.1.Subakut Semptomlar

Sağ kolon tümörlerinde, barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak mukus sekrete eden büyük çaplı tümörler diyareye neden olabilir. Sağ kolon tümörlerinde defekasyonla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı olmaktadır. Hastalardaki kronik kan kaybı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir.

Karın ağrısı, sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde ve özellikle alt kadranlarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla barsak alışkanlıklarında değişiklik ve defekasyonla taze kırmızı renkli kanama şikayetleri ön plana çıkmaktadır.

Transvers kolonun sağ tarafına yerleşen tümörler, sağ üst kadran ağrısı ve bulantı gibi biliopankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar verirken, sol tarafına yerleşen tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir.

Sol kolon çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha şekilli olduğu ve tümörler anüler şekilde büyüdükleri için tıkanma belirtileri daha sık görülür. Dışkı çapında incelme, dışkılama sayısında artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir.

Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tam boşalamama hissi görülür. Geç devrede komşu organ tutulumu ile perineal veya sakral bölge ağrıları görülür.

Kilo kaybı ve ateş, kolon kanserlerinde daha nadir görülen ve akut olarak ortaya çıkmayan semptomlardır.

2.7.2.Akut Semptomlar

Başlıca görülen akut semptomlar kolonik tıkanma ve perforasyondur. Kolonik tıkanma, ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir . Tam tıkanıklığın geliştiği hastalar, gaz-gayta çıkaramama, bulantı-kusma, abdominal distansiyon ve kramp tarzındaki

karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurmuşlardır. Hastalar bu aşamada acil operasyona alınmazsa, nekroza uğrayan barsak segmentinin karın içine açılması sonucu, fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilmektedir. Kolonik tümör perforasyonlarının mortalite ve morbiditesi çok yüksek, sağ kalım oranları ise diğer tümör evrelerine göre düşüktür.

Çok nadir olarak kolon kanserlerinin ilk bulgusu metastaz yaptığı organa ait klinik özellikler ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya neden olabilir, asit nedeniyle distansiyon görülebilir.

2.8.Kolorektal Kanserlerin Tanısında Görüntüleme

Kolorektal kanserlerin tanısında da tıpkı taramasında olduğu gibi gaytada gizli kan testi, çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılabilir.

Kolorektal kanserde radyoloji, lezyonların tanısı, evrelemesi ve postoperatif izlem aşamalarında önemli bir rol üstlenmektedir.

Transrektal USG kanserlerin preoperatif dönemde evrenmesinde ve lokal rekürrenslerin tespitinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. Perirektal lenf nodlarının belirlenmesinde, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede önemli yer tutmaktadır [54].

Bilgisayarlı tomografi, kolorektal tümör saptanan hastanın uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir [55].

PET pahalı bir yöntem olup, BT ve MR'da rekürrens ya da skar dokusu ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılmalıdır. Yanlış pozitiflik oranı yüksektir [55].

2.9.Kolorektal Poliplerde Kanser Riski

Poliplerde malignite riskleri; villöz tip, büyük çap, çok sayıda olma (daha çok atipi riski) ve atipi olarak sıralanabilir [56]. Poliplerin tanı anında , yaklaşık % 5-8 'inde şiddetli displazi ve % 3-5 'inde invaziv kanser söz konusudur.

İnvaziv karsinomlu saplı poliplerde, lenf nodu metastazı riski sesil poliplere göre daha azdır. Saplı poliplerde genellikle endoskopik tam eksizyon yeterlidir. Ancak histopatolojik incelemede lenfovasküler invazyon varsa, tümör kötü diferansiye ise ve rezeksiyon sınırı 2 mm'den az ise kolon rezeksiyonu gerekir.

Sesil poliplerde submukoza, muskularis propriaya çok yakın komşulukta olduğundan invaziv karsinom saptanması halinde kolektomi yapılmalıdır.

Genel olarak endoskopik polipektomi, saplı malign poliplerin % 99.7'sinde, sapsız malign poliplerin % 98.5 'inde küratiftir. Yetersiz rezeksiyon, k tu diferansiyasyon, lenfatik veya vasküler invazyon gibi nedenler endoskopik polipektomilerde k r oranını % 91'e düşürür ve segmental kolektomi endikasyonunu doğurur [56].

İnvaziv karsinom içeren polipler, polipektomi ile tedavi edilmişlerse hastaların yakın izlemi gerekir. İlk yılı; 3 veya 6 ayda bir, 2.ve 3. yıllarda 6 veya 12 ayda bir , ardından 3 yılda bir kolonoskopi yapılması uygun olur [56].

2.10.Kolorektal Kanserlerin Yayılımı, Evrelemesi ve Prognostik Faktörleri

Başlangıçta sadece mukozada olan kanser ilerleyerek submukozaya ulaşır. Bu aşamadan itibaren lokal invazyon yanında, lenfatik ve hematojen yayılım ortaya çıkmaya başlar. Tümörler lümene doğru veya barsak duvarı katları içine doğru büyürler. Komşu organ tutulumu rektumda seroza bulunmadığı için daha erken evrede görülür. Kolon kanserleri perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri boyunca lenfatik yayılım gösterirlerken portal ven yoluyla karaciğere hematojen yayılım yaparlar. Ayrıca seyrek olarak transmural periton yayılımı veya cerrahi manip lasyonlar yoluyla implantasyon olabileceği bilinmektedir. Kolon kanserlerinin yayılımı cerrahi işlem ve prognoz açısından son derece önemli olup bunu belirlemek amacıyla değişik evrelendirmelerden en sık TNM sınıflandırması ve modifiye bir Dukes sınıflaması olan Astler-Coller sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3 ve 4).

Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf düğümü sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Uzak organ metastazının bulunmasında prognoz daha da kötüdür. Histolojik olarak iyi diferansiye tümörü olan hastalar daha iyi prognoza sahiptirler. Venöz, lenfatik ve perinöral invazyon kötü prognozla ilişkilidir. Polipoid-ekzofitik tümör histolojisine sahip olanlar ülsere-infiltrate tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümör kitlesinin büyüklüğü ile prognoz ilişkili bulunmamıştır.

Tümörün DNA içeriği prognozla ilişkili bulunmuştur; DCC genini içeren kromozom 18q ve p53 tümör süpresör genini içeren kromozom 17 p'deki kayıplar, daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Ameliyat bulguları ve patolojik evrelendirmeler prognozu belirleyen ana ögeler olmakla birlikte bazı klinik özellikler de fikir verebilir. Genç hastalarda (< 30 yaş) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Asemptomatik safhada tanı konulması, ilk klinik belirtinin rektal kanama olması daha iyi prognoz belirtisidir. Perforasyon veya obstrüksiyon gibi

komplasyonlarla gelen hastalarda da prognoz iyi değildir. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Tablo 3: Kolorektal Kanserlerin Astler-Coller Sınıflaması (56)

ASTLER-COLLER SINIFLAMASI		
EVRE	İNVAZYON	
A	Mukoza veya submukoza sınırlı	
B1	Muskularis propriyaya ulaşmış ,subserozaya ulaşmamış	
B2	Subserozaya ulaşmış ,serozaya ulaşmamış	
C 1	B1+ lenf nodu metastazı	
C2	B2 veya serozaya ulaşmış + lenf nodu metastazı	
D	Uzak metastaz	

Tablo 4: Kolorektal Kanserlerin T/p TNM Sınıflaması

Evre	T/p TNM kategori	İnvazyon
0	Tis /pTis ,N0 ,M0	Karsinoma in situ ,muskularis mukozaya ulaşmamış
I	T1/p T1 ,N0 ,M0 T2 /p T2 /p T2 ,N0,M0	Submukoza yayılmış muskularis propriyaya ulaşmamış Muskularis propriyaya yayılmış ,perikolik yağ dokusuna ulaşmamış
II	T3 /p T3 ,N0,M0 T4 /p T4 ,N0 ,M0	Subserozaya (perirektal dokulara) ulaşmış Serozaya ulaşmış veya komsu organ ya da dokulara invazyonu
III	Tx/pT ,N1 ,M0 Tx /pT ,N2 ,N3,M0	N1=1-3 pozitif bölgesel lenf nodu N2= ≥ 4 pozitif bölgesel lenf nodu N3= vaskuler kökte pozitif lenf nodu metastazı
IV	Tx /pT ,Nx ,M1	M1= uzak organ metastazı

2.11.Tedavi

2.11.1.Elektif Cerrahi

Radikal cerrahi tedavi, tek potansiyel küratif tedavi olma özelliğini halen korumaktadır. Cerrahi tedavinin amacı; tümörü yeterli sağlam cerrahi sınırlarla ve tümör yatağının drene

olduğu lenf dđğümleriyle birlikte çıkarmak, hastalığa bağlı belirtileri ortadan kaldırmaktır [57]. Tümörün hem distal, hem de proksimalinden en az 5 cm'lik segment çıkarılır.

Çekumdan proksimal transvers kolona kadar olan bölgedeki kolon tümörlerinde, sağ hemikolektomi ve ileotransverostomi uygulanır. Superior mezenterik arter ve birlikteki lenfatiklerle terminal ileumun bir kısmı çıkarılır [57].

Transvers kolon tümörlerinde genel kabul gören yaklaşım, proksimal ve orta transvers kolon tümörlerinde genişletilmiş sağ kolektomi, distal transvers kolon ve splenik fleksura tümörlerinde ise genişletilmiş sol kolektomi uygulanmasıdır. Kolo–kolostomi yapılır [57].

İnen kolon tümörlerinde cerrahi tedavi, sol hemikolektomidir. İnférieur mezenterik arter etrafındaki lenfatikler çıkarılır.

Sigmoid kolon tümörlerinde uygulanan ameliyat tipi sigmoid kolektomidir .

1/3 üst rektum tümörlerinde; anterior rezeksiyon ve anastomoz uygulanır, anal sfinkter korunur.

2/3 alt rektum tümörlerinde; anteroposterior (abdomino-perineal) rezeksiyon uygulanır. Distal sigmoid, rektosigmoid, rektum ve anüs, abdominal ve pelvik lenfatikleriyle birlikte çıkarılır. Bu hastalarda sfinkter fonksiyonu kalmayacağı için kalıcı kolostomi açılır. Son zamanlarda sfinkter koruyucu ameliyatlarda giderek yaygınlık kazanmaya başlamıştır [57].

Subtotal ya da total kolektomi; geniş lenfatik disseksiyonunun amaçlandığı ameliyatlarda, daha önceden kolon rezeksiyonu geçiren hastalarda, distalde obstrüksiyon olan olgularda ya da senkron tümör olan durumlarda tercih edilen ameliyat seçeneğidir [57].

2.11.2.Karaciğer Matastaz Cerrahisi

Kolorektal kanserin en yaygın uzak metastaz yeri karaciğerdir. İlk başvuruda hastaların % 10-25'inde karaciğerinde metastazlar vardır. Bazen hepatik metastazların % 70-80'i primer rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen hepatik metastazların kötü prognozundan dolayı agresif yaklaşım gereklidir. Küratif amaçlı primer tümörü çıkarılanlar ve ekstrahepatik hastalık bulgusu olmayanlar hepatik lezyonların cerrahisi için adaydırlar. Tümör tek bir loba yayılım yapmışsa, ya da iki loba yayılım yapmış ancak 4'den az metastaz varsa, bu hastalarda lobektomi veya metastazların çıkarılması şeklinde girişim elektif cerrahiye ilave edilir. % 2 mortalitesi olan bu girişim ile % 20-34 oranında 5 yıllık yaşam süresi bildirilmiştir [57].

2.11.3.Kemoterapi

2.11.3.A.Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi, küratif amaçlı rezeksiyona tabi tutulan, ancak lenf nodu metastazı ya da serozaya invazyon gibi kötü prognostik faktörlerden dolayı hastalığın tekrarlama riski yüksek olan hastalarda mikroskopik metastazları eradike etmek amacıyla verilmektedir. Patolojik evreleme, kolon kanseri tedavisinin planlanmasında en önemli komponentlerden biridir. Adjuvan kemoterapi, tam rezeke edilmiş evre 3 kolon kanserinde sağkalımı artırır.

1992’ de bir meta analizde 5-FU ‘nun folinik asitle modifikasyonunun metastatik kolon kanserinde yanıt oranlarını belirgin derecede artırdığı gösterilmiş, takiben adjuvan çalışmalar bu kombinasyon üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Lökovorin, 5-FU’nun timidilat sentetaza bağlanmasını artırarak 5-FU’nun etkisini güçlendirir ve daha uzun süreli DNA sentezi inhibisyonu sağlar. 5-FU+LV kombinasyonu adjuvan tedavide standarttır.

Evre 2 opere kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Randomize klinik çalışmalarda adjuvan kemoterapi ile sağkalım avantajı kesin olarak gösterilememiştir.

Rektal kanser için adjuvan tedavi kolon kanserinden ayrı düşünülmelidir. Emniyetli sınırlar sağlanarak rezeksiyonun yapılması güç olduğundan cerrahi sonrası lokal nüks yaygındır. Adjuvan tedavi olarak kombine radyoterapi ve kemoterapiyle lokal nüksü önleme ve sağ kalımda başarılı sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur .

2.11.3.B.İleri Evre Kolorektal Kanser İçin Kemoterapi

Hastaların küçük bir bölümünü oluşturan sınırlı uzak metastazı olan hastalar dışında ileri evre kolon kanseri sistemik ağırlıklı bir hastalıktır ve tedavide kullanılan temel modaliteler, başta sitotoksik kemoterapi olmak üzere sistemik tedavilerdir. Amaç, sınırlı da olsa bir sağkalım artışı yanında palyasyondur.

Günümüzde 5-FU+LV kombinasyonu ilerlemiş kolorektal kanserler için standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Oxaliplatin, bir diaminocyclohexane platinum türevidir. Faz 3 klinik randomize çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış, Oxaliplatin+infüzyonel 5-FU kombinasyonu (FOLFOX) ileri evre kolon kanseri ilk sıra tedavisinde yeni standart rejimlerden biri olmuştur.

Irinotecan, topoisomeraz 1’in potent inhibitörüdür. Çalışmalarda 5-FU+LV kombinasyonu ile belirgin antitümör etki elde edilmiştir [58]. Bunun üzerine Türkiye’de FOLFIRI rejimi olarak ileri evre kolon kanserinin birinci sıra standart tedavisi olarak kabul görmüştür .

Capecitabine, 5-FU öncüsü bir prodrug'tır. İleri evre kolon kanserinde parenteral 5-FU ile karşılaştırıldığında en az infüzyonel 5-FU kadar etkilidir. Oral kullanım, infüzyon nedeniyle yapılması gereken tıbbi işlemleri ve bunların maliyetlerini ortadan kaldırdığı için avantaj sağlamaktadır.

Kolon kanseri olan hastalardan elde olunan kemik iliği örneklerinde monoklonal antikörlerin mikrometastatik odaklara bağlanabildikleri gösterilmiştir [59]. VEGF'e karşı kullanılan bir monoklonal antikör olan Bevacizumab (Avastin) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü hedefli monoklonal antikör olan cetuximab (erbitux) en fazla umut vadeden ajanlar olup, faz 2 çalışmalarda etkinliklerinin gösterilmesinin ardından yapılan faz 3 çalışmaların ön sonuçları, bu ajanların kemoterapiye eklenmesinin tek başına kemoterapiye göre avantaj sağladığı yönündedir ve her iki ilaç ta klinik kullanıma girmiştir.

Kolon kanseri tedavisinde araştırma alanlarından bir tanesi de tümör aşılardır. Tümör aşısında amaç antitümör etkinlik gösterecek immun yanıtı oluşturmaktır. Üzerinde en çok durulan antijen karsinoembriyjenik antijen (CEA)'dir.

Karaciğerdeki tümöral hücreler kan akımlarının % 80'den fazlasını hepatic arterden sağlarken, normal hepatositlerin portal dolaşımdan beslenmeleri karaciğer metastazlarına yönelik olarak intraarteriyel kemoterapi uygulamalarını gündeme getirmiştir.

2.11.4.Radyasyon Tedavisi

Radyoterapi, esas olarak rektal ve rektosigmoid kanserlerde lokal nüksü önlemek amacıyla preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmaktadır. İlerlemiş rektal kansere bağlı kanama ve ağrılarda palyasyon sağlamak amacıyla da nadiren kullanılabilir.

2.12.Kolorektal Kanser ve Büyüme Faktörleri

Yakın dönemde insan ve hayvan çalışmalarındaki bulgular, hücre transformasyonu ve tümörögeneziste büyüme faktörlerinin kritik rolü olduğunu düşündürmektedir.

IGF-1R, tirozinkinaz aktivitesi gösteren hücresel membran reseptörü olup insanda normal intestinal epitelde kript-villus aksı boyunca distale doğru gittikçe azalan oranlarda saptanmıştır. Farelerde yapılan knock-out çalışmalar IGF-1R ve ligandlarının hücre büyümesi ve gelişmesindeki anahtar rolünü desteklemiştir. Akromegalik hastalarda kolon epitel hücrelerinde proliferasyonda artış olduğu buna bağlı kolorektal kanser ve adenom riskinin arttığı saptanmıştır. Bu hastalarda serum IGF-1 ve IGFB-3 düzeylerinde artış mevcuttur. Bu

nedenle kolon kanseri ve adenom gelişiminde IGF-1 / IGF-1R sisteminin rolü önem kazanmıştır.

Giovanucci ve arkadaşları, 32.826 kadın olgunun bazal serumlarını almışlar ve 6 yıllık izlemde yeni tanı alan 79 kolorektal kanser, 107 erken dönem adenom (1 cm den küçük ve tübüler histolojiye sahip), 90 intermediate / ileri stage adenom (1 cm veya üzerinde, tübülovillöz / villöz histolojiye sahip) olgusunu yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında yüksek plazma IGF-1 düzeyli olgularda intermediate / ileri evre adenom ve kanser gelişme riskini artmış olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada IGFBP-3 düzeyi yüksek olgularda daha düşük oranlarda intermediate / ileri stage adenom ve kanser gelişme riski saptamışlardır.

Topalak ve arkadaşlarının 71 kolorektal kanser ve 31 adenomatöz polip tanılı hastayla yaptıkları çalışmada ise normal kolon mukozasında immunhistokimyasal yöntemle IGF-1 reseptörü eksprese edilmediği bulunmuştur. Buna karşın adenom ve adenokanser olgularında belirgin olarak IGF-1R ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır (sırasıyla % 71 ve % 92). Yine kanser olguları erken ve ileri evre olarak gruplandırıldıklarında ileri evre tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla IGF-1R ekspresyonu bulunmuştur. Adenom vakaları kendi içinde tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sub gruplara ayrıldıklarında, IGF-1R ekspresyonu yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm bunlar bize kolorektal karsinogenezde normal mukozadan adenom, karsinom ve metastaz gelişiminde IGF-1R ekspresyonunun önemli bir yeri olduğunu göstermektedir [107].

Hipoksi ve henüz tam olarak belirlenememiş bazı uyaranlar, tümör hücreleri, enflamasyonda rol alan hücreler ve bağ dokusu hücrelerini uyarmak suretiyle anjiyogenez özelliği taşıyan bir takım moleküllerin (VEGF, FGF, TGF-beta, PDGF) oluşumuna yol açarlar.

Hepatoma, mesane kanseri ve kolon kanseri hücrelerinin de PDGF benzeri maddeler ürettikleri ve yine tümör hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak tümör gelişimini uyardıkları bildirilmiştir. Tümör hücrelerinden salgılanan PDGF etkinliğine sahip maddelerin, tümör dokusu etrafında yer alan normal hücreleri de uyardığı düşünülmektedir.

Kan desteği olmayan kanser kolonileri çap olarak 1 mm den daha fazla büyüyemezler. Yeterli kan desteği olmayan koloniler G0 fazına girmezler ve tipik olarak daha hızlı proliferasyon olurlar fakat artmış proliferasyon hızına kompensatuar olarak hücre ölümü de artar. Kan akımı sağlandıktan sonra, hücre ölüm hızı azalır ve tümör hızla büyür. Anjiyogenez için bazı maddeler gereklidir. En önemlisi olan VEGF, olgunlaşmış ve proliferasyon olmayan kan damarı

endotel hücrelerinde kendi reseptörlerini indükler. Bu normal istirahat halindeki endotel hücrelerinin VEGF reseptörü yoktur ama VEGF'ye maruz kaldıklarında reseptörü üretirler. VEGF, kan damarlarının oluşumuna yol açan diğer birçok büyüme faktörünün üretimini ve aktivitesini indükler. Bu bilgilerden hareketle artık kolon kanserinde hedefe yönelik tedaviler gündeme gelmiştir. Anti angiogenez amaçlı Bevasizumab tedavisi kullanıma girmiştir. Bu monoklonal antikor başlangıçta VEGF'e bağlanır. Böylece kan damarlarındaki endotel yüzeyinde bulunan VEGF reseptörüne bağlanması engellenir. Böylece endotel hücrelerinin büyümesi ve yeni damar oluşumunun engellenmesi, metastazı engeller ve tümör hücrelerinin sitotoksik ilaçlara duyarlılığını artırır [108].

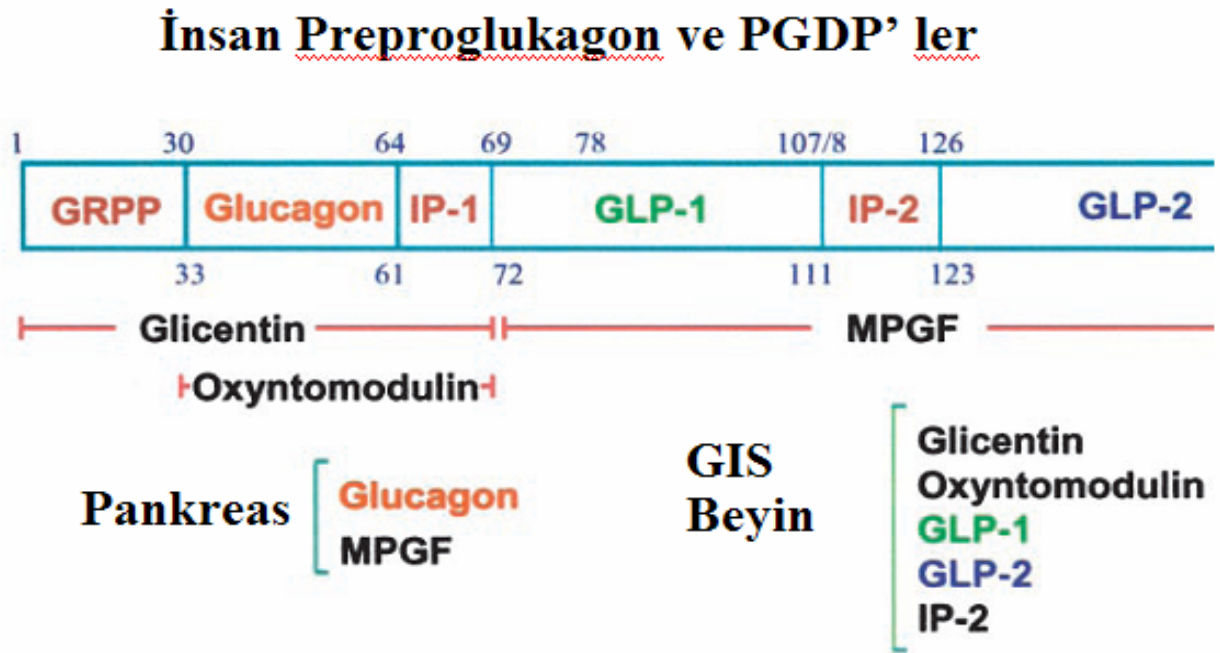
EGFR aşırı ekspresyonu birçok solid tümör tipinde sık rastlanan ve bu tümörlere oldukça agresif bir fenotip kazandıran bir olaydır. Hücre yüzeyinde yer alan EGFR 'ye yönelik monoklonal antikor cetuximab baş-boyun ve kolon kanserlerinde denenmiş ve metastatik kolon kanserlerinin tedavisinde irinotekan direncini gidererek ilaca duyarlılığı yeniden tesis etmesi nedeniyle bu olgularda kullanımı onaylanmıştır. Bond çalışmasında irinotekan tedavisi alan metastatik kolorektal karsinomlu hastalara Cetuksimab tedavisi eklenmiş ve yanıt oranı, sağkalım oranı ve hastalık kontrolünde anlamlı artış tespit edilmiştir [109].

Son zamanlarda tanımlanan bir enzim olan inducible siklooksijenaz 2' nin (iCOX2) tümör hücrelerinde ve kolon tümörlerinde ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. COX2 mRNA 'sı hem in vivo hem de in vitro olarak sitokinler, büyüme faktörleri ve liposakkaridler vasıtasıyla uyarılabilirler. NSAİ ilaçların COX-2 'yi selektif olarak inhibe ederek yüksek riskli gruplarda kolon kanserine karşı riski azalttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca NSAİ ler kanserin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan fosfodiesteraz ve c AMP kinaz gibi enzimleri de inhibe edebilirler [110].

2.13. Proglukagon Derive Peptidler

Memelilerdeki Proglukagon geninin post translasyonuyla doku spesifik olarak proglukagon derive peptidler isminde bir çok önemli biyolojik peptid oluşmaktadır. Bunlar glukagon, glukagon like peptid-1 (GLP-1), glukagon like peptid-2 (GLP-2), intervening peptid 1-2 (IP-1, IP-2), glicentin ve oxyntomodulindir. Proglukagon derive peptidler, kan glukozundaki değişiklikler ya da besin alımına bağlı olarak endokrin hücrelerden salınıp etkilerini G protein ilişkili reseptörler aracılığıyla göstermektedirler [60].

Glukagon, 29 amino asitli peptid yapıda bir hormon olup pankreastaki Langerhans adacıklarındaki alfa hücrelerinden salınır ve glikojenolizis ve glukoneogenezisi kontrol ederek glukoz metabolizmasında anahtar rol oynar [61]. Bunun aksine diğer peptidlerin hepsi ince ve kalın barsaktaki enteroendokrin hücrelerden salınırlar. Hepsi aynı prekürsör molekülden dönüşüme uğradıkları için salgılanmalarının da birbirine paralel olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3: İnsan Proglukagon Derive Peptidler (61)

Glicentin ve oxyntomodulin, GLP-1 ve GLP-2 ile beraber enteroendokrin hücrelerden salınmasına rağmen canlıdaki biyolojik aktiviteleri hakkında daha az şey bilinmektedir. Glicentinin farelerde intestinal büyümeyi arttırdığı, insülin salınımı uyarıp glukagon ve gastrik asid sekresyonu inhibe ettiği, gastrointestinal sistem motilitesini düzenlediği gösterilmiştir [62]. Oxyntomodulinin de gastrik asid ve insülin sekresyonu; intestinal heksoz transportu üzerinde düzenleyici etkisi olduğu ratlarda gösterilmiştir. Ayrıca oxyntomodulinin intracerebroventriküler olarak verilmesi sonucu aç ve tok rodentlerde yiyecek alımını azalttığı gösterilmiştir [63]. Fakat bu peptidlerin bağlandığı reseptörler henüz tespit edilememiştir [64].

Glukagon benzeri peptidlerin metabolik etkileri dışında hücre proliferasyonu ve doku tamirinde de görevleri vardır. Glukagonun ratlarda hepatosit proliferasyonunu arttırdığı ve in vivo parsiyel hepatektomi sonrası hepatik DNA sentezini arttırdığı görülmüştür [65].

GLP-1 ve GLP-2, proglukagondan prohormone convertaz enzimi aracılığıyla koparılıp oluşurlar [3]. GLP-1 ve GLP-2, özellikle distal ileum ve kolonda yerleşmiş olan enteroendokrin L hücrelerinden salınırlar. GLP-1 ve GLP-2'nin aminoasit yapıları pankreatik glukagon hormonuyla yaklaşık % 50 benzerlik göstermektedir. GLP-1 ve GLP-2; reseptörleriyle etkileşime girdikten sonra direkt olarak sinyal yollarını düzenleyerek hücre proliferasyonunu artırıp apoptozisi inhibe ederler.

GLP-1'in; yapılan deneysel çalışmalarda yemek sonrası barsaklardan salındığı, glukagon üzerine inhibisyon etkisi göstererek kan glukoz seviyesi kontrolünde yeri olduğu kanıtlanmıştır [66]. GLP-1'in farelerde adacık hücre proliferasyonunu arttırdığı ve ratlarda da parsiyel pankreatektomi sonrası kan glukozunu düşürdüğü saptanmıştır [67]. Hayvanlarda, sağlıklı insanlarda ve Diyabetli bireylerde yapılan çalışmalarda GLP-1'in kan glukoz seviyesini düşürdüğü gözlenmiş ve bu da GLP-1'in insülin bağımsız Diyabet hastalarında tedavi amaçlı kullanımını gündeme getirmiştir. GLP-1 sadece glukoz bağımlı insülin sekresyonunu uyarmakla kalmaz aynı zamanda somatostatin salınımını artırır; glukagon sekresyonunu, gastrik boşalmayı ve gastrik asid sekresyonunu da inhibe eder [66].

Somatostatinin de GLP sekresyonu üzerine inhibitör etkisi vardır [68]. İnsülinin intestinal GLP sentezi ve salınımı üzerine olan potansiyel inhibitör etkisi halen çok açık olmamakla birlikte insülinle tedavi edilen diyabetik ratlarda dolaşımdaki intestinal proglukagon derive peptidlerin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir [69].

2.13.1.GLP-2: Sentezi, Salınımı ve Yıkılımları

GLP-2; 33 aminoasitli peptid yapıda bir hormon olup proglukagonun karboksiterminal ucunda 126-158 aminoasitler arasında yer alır ve barsak endokrin hücrelerinden salgılanır. GLP-2, barsak epitelinde kript hücre proliferasyonunu artırıp apoptozu inhibe etmek suretiyle epitelyal mukozanın genişlemesine sebep olan intestinotropik bir hormondur. Ayrıca GLP-2 intestinal glukoz transport aktivitesini artırır, mide boşalmasını geciktirir ve mide asit sekresyonunu azaltır. GLP-2'nin iki moleküler formu tariflenmiştir. Bunlar aktif formu olan GLP-2 (1-33) ve inaktif formu olan GLP-2 (3-33) dir.

GLP-2 beyin hücreleri ve hipotalamusta da sentezlenir; fakat santral sinir sistemindeki GLP-2 sentezi ve salınımı üzerinde etkili faktörler hakkında bir çok bilinmeyen vardır [70].

GLP-2'nin biyolojik rolü yakın zamana kadar bilinmemekle birlikte ilk defa 1996 yılında Drucker ve arkadaşları tarafından murinelerin ince barsaklarında mukozal epitelyal proliferasyonun potent stimülatörü olduğu gösterilerek ortaya konmuştur [4].

İntestinal proglukagon derive peptidlerin özellikle de GLP-2'nin , hem rodentlerde hem de insanlarda sentez ve sekresyonunun başlıca uyarıcısı besinlerdir. Özellikle yağ asitleri ve fiberden zengin beslenme proglukagon mRNA transkripsiyonunu arttırıp gastrointestinal sistemden proglukagon derive peptid salınımını uyarmaktadır [71]. Yapılan çalışmalarda özellikle karbonhidrat ve yağdan zengin beslenmenin GLP-2 uyarısını 2-5 kat arttırdığı, buna karşın protein içerikli besinlerin postprandiyal salgı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Besinlerin uyardığı GLP-2 salınımı bifaziktir; besin alımından sonra 10. dakikada ortaya çıkan bir pik salınım ve ardından 1. saatte ortaya çıkan ikinci bir pik salınımı vardır [72] .

Besinlerin uyarısıyla salınıp dolaşımında hızla seviyeleri artan GLP-1 ve GLP-2 'nin biyoaktif formlarının seviyesi hızla azalır. DP-4 enziminin yaptığı 2. pozisyondaki alanin amino asidindeki N-terminal degradasyonla her iki peptidin de aktif formları yıkılır ve inaktif formları oluşur [73]. GLP-2; dipeptidil peptidaz 4 (DP 4) enzimiyle inaktive edilip böbreklerden atılır [74]. İnsanlardaki GLP-2 yarılanma ömrü 7.2 dakikadır [6].Yapılan çalışmalarda inaktif GLP-2 (3-33) formunun yarı ömrünün daha uzun olduğunun (yaklaşık 27 dakika) saptanması üzerine tedavi ajanı olarak bu formun geliştirilmesi gerektiği düşünülmüştür .

Böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış GLP-2 seviyeleri; böbreklerin GLP-2 klirensinde non enzimatik yıkılımda sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Benzer olarak ratlarda deneysel nefrektomi sonrası GLP-2'nin klirensinde gecikme ve dolaşımdaki seviyelerinde artış tespit edilmiştir [75]. GLP-2 hızla inaktive olmaktadır fakat ikinci pozisyondaki alanin bölgesindeki bir yarılanma sonucu DP 4 rezistans GLP-2 analogları oluşmaktadır [76]. In vitro GLP-2 ve DP 4 birlikte verildiğinde biyoinaktif GLP-2 (3-33) de artış olmuş; in vitro ve in vivo DP 4 inhibitörü verildiğinde ise GLP-2 yıkılımının engellendiği gözlemlenmiştir [6].

Hafif ya da ciddi intestinal inflamasyonu olan hastalarda dipeptidil peptidaz 4 seviyelerinde azalmaya bağlı olarak biyoaktif GLP-2 seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bunun aksine geniş ince barsak rezeksiyonu geçirenler ya da inflamatuvar barsak hastalığı olup özellikle terminal ileum tutulumu olanlarda GLP -2 seviyeleri ve GLP-2 sekresyonu azalmıştır [7]. Bunun yanında ileal rezeksiyon geçirip kolonu korunan hastalarda GLP-2 seviyelerinde ve intestinal adaptasyonda artış gözlenmiştir [77]. Tüm bunlar distal ileum ve

kolonun enteroendokrin L hücrelerince zengin olduğunu ve GLP-2 salınımının başlıca sorumlu alanları olduğunu göstermektedir.

2.13.2.GLP-2'nin Biyolojik Etkileri

Artmış glukagon benzeri peptidlerle barsak villus hiperplazisi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran ilk kanıtlar; ince barsak hiperplazisi olan ve glukagon salgılayan tümörü olan hastalarda Gleeson ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır [78]. Renal endokrin tümörü olan 44 yaşında bir bayan hastada kusma, kabızlık, abdominal distansiyon şikayetleri olması üzerine yapılan incelemelerde elde edilen jejunal biyopsilerde villuslarda genişleme izlenmiş; çıkarılan sağ böbrek dokusundaki yedi cm.lik kitle incelendiğinde glukagon immunopozitifliği saptanmış ve hastanın o dönemde serum glukagon seviyesi de normalin 10 katı olarak saptanmıştır. Tümör çıkarıldıktan haftalar sonra ince barsak villus hiperplazisinde gerileme olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular glukagon ya da tümör ilişkili salınan peptidlerin ince barsak mukozasındaki değişikliklerden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Daha sonra glukagonamalı hastalarda yapılan çalışmalarda da artmış PGDP seviyeleri ve intestinal mukozal epitelyal hiperplazi arasında ilişki saptanmıştır.

Fare ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada 7-10 gün boyunca hayvanlara ekzojen GLP-2 verilmiş ve hayvanların ince barsak villus boylarında, ince barsak kitlesinde özellikle de jejunumda olmak üzere önemli derecede bir artış ve barsak boyunda bir miktar uzama gözlenmiştir [79]. GLP-2'nin sebep olduğu mukozal kalınlık artışı kript hücre proliferasyonundaki artış ve enterosit apoptozis oranındaki ve proteolizisteki azalmaya bağlıdır [69]. GLP-2'nin proliferatif etkileri; GLP-2 ekzojen olarak verildiğinde fare, rat, domuz ve insanların ince barsak mukozalarında gösterilmiştir. Ayrıca GLP-2, daha az oranda mide ve kolon hücreleri için de mitojenik özellik göstermektedir [5].

Farelerde 3 ay boyunca günlük GLP-2 infüzyonu verilerek yapılan bir çalışmada da GLP-2'nin büyüme üzerine etkisinin sadece gastrointestinal sistemde sınırlı kaldığı ve ekstraintestinal dokularda hücre proliferasyonuna dair kanıt olmadığı saptanmıştır [80]. GLP-2'nin gastrointestinal sistem üzerine koruyucu etkisi artmış epitelyal bariyer fonksiyon ve azalmış gastrointestinal sistem permeabilitesiyle ilişkilendirilmiştir [81].

Enteral beslenmenin intestinal mukozal büyüme etkisi; yiyeceklerin GLP-2 üzerine stimülatör etkisiyle açıklanıp ratlarda paranteral beslenmeyle ortaya çıkan mukozal hipoplaziye karşı GLP-2'nin koruyucu olduğu gösterilmiştir [82]. İnce barsak GLP-2'ye karşı

daha sensitif olmasına rağmen yüksek dozlarda GLP-2 ya da daha potent GLP-2 analogları uygulandığında kalın barsak mukoza kalınlığında da önemli derecede artış saptanmıştır [6].

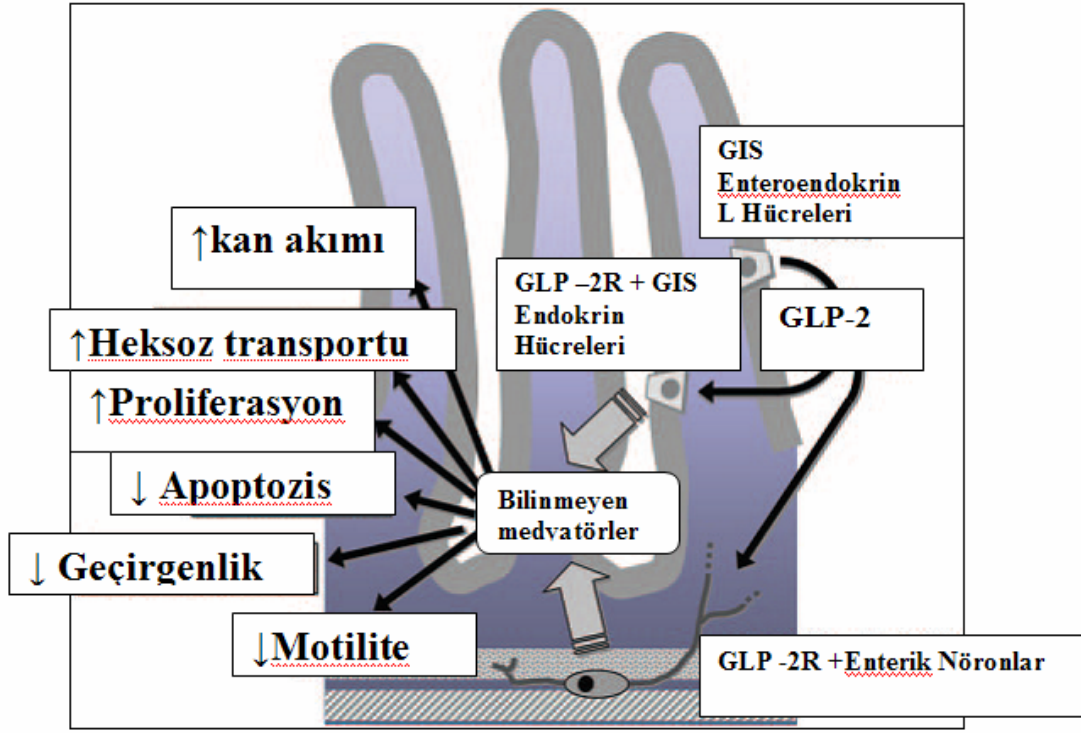
GLP-2'nin farelerin ince barsak epitelinde heksoz ve glukoz transportunu arttırdığı ve insülinin stimüle ettiği antral motiliteyi, gastrik asid sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. GLP-2 tüm bunları trofik etkilerinden bağımsız olarak yapmaktadır [83]. GLP-2, ayrıca SGLT-1 ve GLUT-1 gibi spesifik şeker transport proteinlerinin aktivitesini, intestinal kan akımını ve glukoz uptake'ni de artırır. Paraneural GLP-2 verilmesi sonrasında ince barsakta maltaz, sukraz, laktaz, glutamil transpeptidaz ve dipeptidil peptidaz 4 aktivitesinde artış saptanmıştır [84].

GLP-2'nin in vitro hipotalamus ve hipofiz ekstrelerinde adenilat siklaz aktivitesini arttırmasına rağmen, GLP-2 nin santral sinir sistemindeki rolü hala açık değildir [85]. Ratlarda ve farelerde intraserebroventriküler GLP-2 verilmesi sonrası besin alımının azaldığının gözlenmesine rağmen GLP-2'nin anoreksik peptid olarak fizyolojik önemi bilinmemektedir [86]. Son dönemde Drucker ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan in vitro bir çalışmada GLP-2'nin astrositlerde proliferasyonu uyardığı ve murinelerin hipokampal hücrelerinde glutamata bağlı sitotoksiteyi azalttığı gösterilmiştir [73]. Fakat GLP-2'nin beyindeki proliferatif ve antiapoptotik etki mekanizmaları bilinmeyenlerle doludur.

2.13.3.GLP-2 Reseptörü ve Aktivitesi

Glukagon ve GLP-1'in etkilerini farklı genler tarafından kodlanan G protein ilişkili reseptörlere bağlanarak gösterdiği bilinmektedir .

GLP-2 infüzyonu sonrası intestinal glukoz transportunun artışı; memelilerdeki GLP-2 reseptörünün; glukagon, GLP-1 reseptörü ve glukagon-sekretin reseptör ailesiyle ortak sekanslar içeren bir yapıya sahip olduğunu düşündürmüştür. RT-PCR ile yapılan çalışmalarda rodentlerde GLP-2 reseptörü ekspresyonu midede, barsakta, akciğerlerde ve beyinde tespit edilmiş ve bu reseptörün glukagon ve GLP-1 reseptörleriyle ciddi yapısal benzerliğinin olduğu gösterilmiştir [64]. Son dönemde Orskov ve arkadaşları tarafından immunhistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle yapılan çalışmalarda GLP-2R ekspresyonu insanların enteroendokrin hücrelerinde , murinlerin enterik nöronlarında ve rat, fare ve insanların subepitelyal miyofibroblastlarında saptanmıştır [87].



Şekil 4: GLP-2'nin Gastrointestinal Mukoza Epiteli Üzerine Etkileri (61)

GLP-2R geni 550 aminoasitten oluşur ve 17. kromozom üzerinde lokalizedir [87]. GLP-2R pozitif enteroendokrin hücreler aynı zamanda GIP, serotonin, peptid YY, kromogranin ve GLP-1 açısından da immunopozitiflik gösterirler [87].

GLP-2; reseptörle birleştikten sonra adenilat siklaz aktivitesini artırarak adenozin 3,5-siklik monofosfat seviyesini ve PKA'yı yükselterek etki etmekte fakat intrasellüler kalsiyumu etkilememektedir [64]. ELK-1, c-fos ve c-jun genleri aktive olmakta ve hücre proliferasyonu artmaktadır.

Son yapılan çalışmalar GLP-2'nin hücresel proliferasyonda birden fazla sinyal yolağı aracılığıyla etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu elde edilen sonuçlar verilen GLP-2 nin dozu ve epitel hücrelerinin yapısına bağlıdır. İki birbirinden bağımsız çalışmada GLP-2'nin ince barsak epitelyal hücreleri olan IEC-6 ve IEC-18 in proliferasyonunu inhibe ettiği ; aynı zamanda kanser ilişkili insan derive epitel hücreleri olan Caco-2 ve Colo-320 proliferasyonunda artışa sebep olduğu gösterilmiştir [88].

Son dönemde yayınlanan ve farelerde yapılan yeni bir çalışmada da GLP-2'nin sinyal yolağında beta catenin / T cell factor (THC) ün önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Farelerde GLP-2 verilmesi sonrası reseptör aktivasyonu ile birlikte beta catenin mediyatör seviyelerinde

artış tespit edilmiş ve bu artış kript hücre proliferasyonundan direkt olarak sorumlu tutulmuştur [89].

GLP-2'nin farelerde indometazin verilmesi sonrası oluşan barsaklardaki kript hücre apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiş olup GLP-2'nin bu anti apoptotik etkisini reseptörle etkileşim sonrası direkt ya da indirekt hangi mekanizmalarla yaptığı açığa kavuşturulamamıştır.

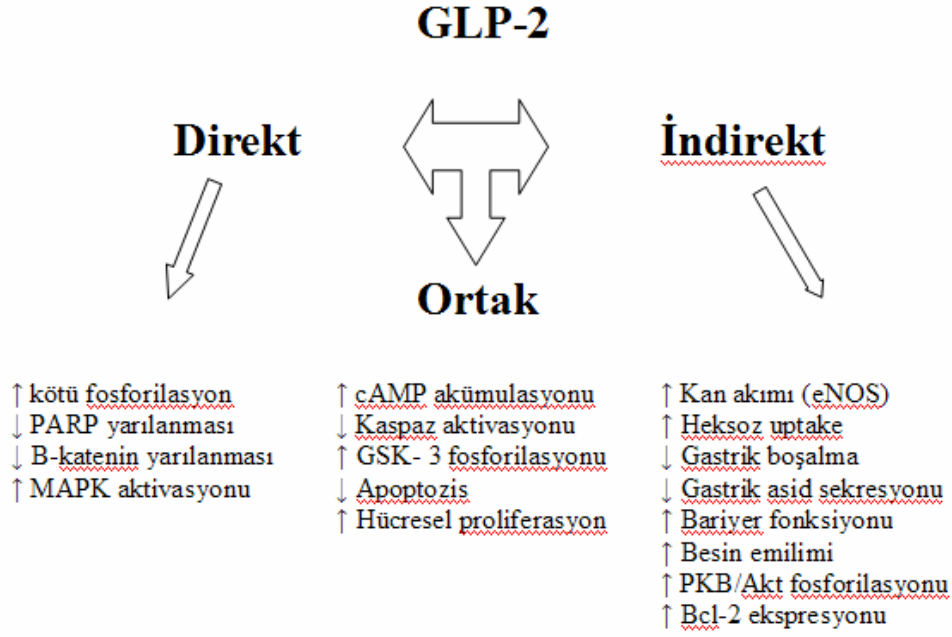
Bebek hamster böbrek fibroblastlarında yapılan bir çalışmada GLP-2 R aktivasyonu sonrası; sikloheksimidle oluşturulan apoptozisin inhibe edildiği gösterilmiştir. GLP-2'nin DNA kırıklarını azalttığı ve hücre sel sağ kalımı arttırdığı; tüm bunları kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 aktivitesini, sitokrom c salınımını ve poly ADP riboz polimerazı azaltarak yaptığı gösterilmiştir [90].

Yeni doğan domuzlarda yapılan bir çalışmada da GLP-2 infüzyonu sonrası hücre sel sağ kalımın arttığı ve bunun artmış GLP-2 infüzyon sıklığına paralel olarak artan intestinal bcl-2 ekspresyonuyla artmış intestinal protein sentezi ve azalmış proapoptotik glikojen-sentaz kinaz-3 fosforilasyonuna; yine artmış kaspaz-3 supresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir [91]. Yine aynı çalışmada sadece yüksek doz GLP-2'nin intestinal nitrik oksit sentetazı arttırdığı ve bunun apoptozisi azalttığı gösterilmiştir.

Ayrıca GLP-2R fetal ya da neonatal rodentlerin de gastrointestinal sistemlerinde tespit edilmiş olup GLP-2 ve reseptör etkileşiminin gastrointestinal sistem epitel oluşumunda da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ekzojen GLP-2 verilmesi sonrası neonatal ratların ince ve kalın barsak boyutlarında ve ince barsak gelişiminde artış olması bu teoriyi desteklemektedir [92].

GLP-2R mürinlerin hem enterik nöronlarında hem de serebral korteks astrositlerinde bulunmuştur. Bjerknæs ve Cheng, in situ hibridizasyonla GLP-2R'nü enterik sinir hücrelerinin non epitelyal elemanlarında da tespit etmiş ve GLP-2'nin enterik nöronlarda c-Fos aktivitesini arttırdığını; bunu da jejunum ve kolondaki kript hücrelerindeki c-Fos aktivite artışının izlediğini göstermişlerdir [93]. Bu da bize enterik nöronal aktiviteye ikincil olarak kript hücre proliferasyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

GLP-2R'nin insanlarda enteroendokrin hücreler ve nöronlarda eksprese edildiği bilinmesine rağmen barsak hastalıklarında GLP-2R yerleşimi hakkında henüz kesin bilgiler mevcut değildir.



Şekil 5: GLP-2 ve Hücre Proliferasyonundaki Etki Mekanizmaları (61)

2.13.4.GLP-2 ve İntestinal Hasar

GLP-2'nin in vivo ve in vitro epitelyal hücre proliferasyonunda artışa yol açtığıın görülmesi üzerine barsak hastalıklarında GLP-2'nin tedavi amaçlı kullanımı tartışılmaya başlanmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, intestinal hasar oluşturulan deney hayvanlarının kanında artmış oranda GLP-2 ve diğer proglukagon derive peptidleri saptanmıştır [94]. Major ince barsak rezeksiyonu yapılan ratlarda; GLP-2 infüzyonu sonrası mukozal ağırlıkta, villus boyunda, sukroz aktivitesinde ve D-xyloz absorpsiyonunda artış saptanmıştır [95]. Benzer şekilde inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların kanlarında da plazma GLP-2 seviyelerinde ve özellikle GLP-2 (1-33) / GLP-2 (3-33) oranında artış izlenmiştir [7].

Buna karşılık farelerde yapılan çalışmalarda çok ciddi oranda barsak mukozasında hasar oluşturulduğunda GLP-2 sekrete eden enteroendokrin hücrelerin de hasarlandığı ve biyosentez kapasitelerinde azalma olduğu izlenmiştir [96]. Bunun yanında, fonksiyonel barsak mukozasının büyük kısmı çıkarılan ve kısa barsak sendromu gelişen insanlarda da GLP-2 seviyelerinde azalma ve salınımında defektler izlenmiştir [72].

Chance ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları bir çalışmada sadece intravenöz beslenen hayvanlarda gelişen villöz atrofi ve mukozal hipoplazinin eş zamanlı GLP-2 infüzyonu da verilmesi halinde geri döndüğü gösterilmiştir [82]. GLP-2 tedavisi ince barsak kitlesinde ve DNA içeriğinde artışa yol açmakla birlikte kalın barsak üzerinde etkileri anlamlı olarak gözlenmemiş, tümör oluşumu da izlenmemiştir; bu da GLP-2 'ye karşı gastrointestinal sistemin her bölgesinin farklı duyarlılığa sahip olmasıyla açıklanmıştır. GLP-2 tedavisi kesildikten sonrada intestinal mukozadaki değişiklikler başlangıç durumuna geri dönmüştür.

Benzer şekilde Boushey ve arkadaşları tarafından farelerle yapılan bir çalışmada, farelere indometazin verilmiş ve enterit tablosu oluşturulmuş; bu hayvanlara indometazin öncesi, eş zamanlı ya da 48-72 saat sonrasında da DP4 rezistans GLP-2 (h(Gly)-GLP-2) infüzyonu verildiğinde her üç grupta da anlamlı derecede farelerdeki sağ kalım oranlarının arttığı görülmüştür. Mortalitedeki azalma GLP-2'nin hastalık aktivitesini, intestinal sitokin salınımını ve önemli oranda intestinal geçirgenliği azaltarak bakteriyel infeksiyon görülme oranını azaltmasına bağlanmıştır [97].

Ratlardaki iskemik barsak hasarında da GLP-2'nin pozitif etkileri gözlenmiştir. Superior mezenterik arter tıkanması sonrası verilen GLP-2 ile mukozal yenilenme ve mortalitede önemli derecede azalma izlenmiştir [98].

GLP-2'nin koruyucu etkileri; Drucker ve arkadaşlarının farelerde yaptığı bir çalışmada dextran sulfat ile kalın barsakta kolit oluşturulup konkomitan GLP-2 verilmesi sonrası hastalık aktivitesinin, intestinal interlökin ekspresyonunun azaldığı (özellikle IL-1) ve anlamlı derecede kilo kaybında azalma olduğu gözlenerek gösterilmiştir [96].

Tavakkolizadeh ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda sadece 5 FU ile tedavi edilen tümörü olan ratlarla GLP-2 ve 5-FU birlikte verilen tümürlü ratlar karşılaştırılmış ve ikinci grupta intestinal hasarın azaldığı gözlemlenmiştir [99]. Yine bir topoizomeraz inhibitörü olan irinotekan verilmeden önce h(Gly₂ GLP-2) verilen farelerde sadece irinotekan verilen farelere göre önemli derecede bakteriyel infeksiyonunun , intestinal hasarın ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Histolojik ve biyokimyasal analizler kript hücre apoptozisinde azalma ve intestinal kaspaz-8 aktivitesinde azalma olduğunu ortaya koymuştur [100].

Yine Drucker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GLP-2 ile birlikte barsak dokusu üzerinde trofik etkileri olan GH, IGF 1 ve 2, EGF de ratlara verilmiştir. GLP-2'ye bağlı trofik etkiler sadece barsaklarda görülmüş diğerlerine bağlı değişiklikler birçok dokuda

gözlenmiştir. Barsaklarda GLP-2 intestinal epitel dokusunda etki göstermiş diğer faktörler ise etkilerini submukozal muskuler kas tabakasında göstermişlerdir [101].

Tüm bu kanıtlar bize GLP-2'nin hem ince hem de kalın barsakta intestinal hasara onarıcı bir yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra ekzojen GLP-2'nin düşük dozlarının (2.5nM/kg/gün) gastrointestinal sistem epitelyumunda daha ön planda antiapoptotik etki gösterdiği fakat yüksek dozlarının da (10nM/kg/gün) hücre proliferasyonunda etkin rol aldığı gösterilmiştir [91].

Tüm bunlara karşılık olarak Schmit ve arkadaşları da sağlıklı kontrol grubu ve inflamatuvar barsak hastalığı olan insanların plazmalarında hem açlık hem de beslenme sonrası GLP-2 seviyelerinde farklılık tespit etmemişlerdir [102].

2.13.5.GLP-2'nin İnsan Barsak Hastalıklarının Tedavisinde Kullanımı ve GLP-2'nin Potansiyel Karsinojenik Etkisi

GLP-2' nin deneysel olarak barsak hasarındaki olumlu etkilerine rağmen GLP-2 'nin insanlarda barsak hastalıklarının tedavisindeki yeri hakkında bilgilerimiz çok sınırlıdır. GLP-2'nin besin emilimini, mukozal emilim alanını ve intestinal hücrelerde sağ kalımı arttırdığının gösterilmesinden sonra başta kısa barsak sendromu olmak üzere GLP-2'nin barsak hastalığı olan insanlarda kullanımı düşünülmeye başlanmıştır.

Kısa barsak sendromu ve buna bağlı malabsorpsiyonu olan sekiz hastada yapılan bir çalışmada; hastalara 35 gün boyunca günde iki kez subkutan GLP-2 verilmiştir [5]. Tedavi sonunda hastaların kilo ve vücut kitle indekslerinde artış, yağ kitlelerinde azalma, kemik dansitelerinde artış ve hastalardan beşinin biyopsisinde ince barsak villus boylarında, kript derinliğinde ve mitotik indekste artış izlenmiştir. Bu süre zarfında hastaların tedaviye uyumları iyi olup hiçbir biyokimyasal ya da hematolojik tetkikte anormallik saptanmamıştır. Tüm bu pozitif sonuçlar küçük oranlarda olsa da GLP-2 nin potansiyel tedavi edici kullanımı ve daha potent rezistans GLP-2 analoglarının geliştirilmesi konusunda ümit vaat etmektedir.

Son yıllarda GLP-2 hakkında yapılan birçok çalışmaya rağmen GLP-2 nin gastrik boşalma ve asit sekresyonu, ince barsak proliferasyonu ve apoptozisi, besin absorpsiyonu ve epitelyal permeabilite üzerine olan etkileri halen çok açık değildir. Benzer şekilde GLP-2'nin kolon mukozasındaki proliferasyona katkısı hakkında da bilinmeyenler bulunmaktadır. Şu anda degridasyona dirençli GLP-2 analogu olan Teduglutide; Crohn hastalığı için faz 2 aşamasında, kısa barsak sendromu için ise faz 3 aşamasındaki çalışmalarda denenmektedir.

GLP-2'nin barsak hastalıklarında yararlı proliferatif etkilerinin olması akla acaba bu proteinin kanser gelişiminde de yeri var mı sorusunu getirmiştir. Bunu incelemek üzere Thulesen ve arkadaşları; 210 dişi fareye karsinojen olan 1,2 dimetilhidrazine (DMH)i subkutan olarak 7 günde bir 12 hafta boyunca vermişlerdir. Bu süre sonunda fareler 3 gruba ayrılmış; bir gruba SC GLP-2, diğer gruba SC stabil analog olan Gly2-GLP-2 ve diğer gruba da plasebo verilmiş ve bu gruplarda kendi içlerinde 10 günlük ve 1 aylık tedavi süreleri olmak üzere alt gruplara ayrılmışlardır. Daha sonra postmortem bu farelerin kolon ve rektum dokuları incelenmiştir. Gly2-GLP-2 verilenlerde daha fazla olmak üzere GLP-2 verilenlerde de plaseboya göre anlamlı olarak barsak kitlesinde artış gözlenmiş ve bu yapılan enjeksiyonların toplam sürelerinden bağımsız bulunmuştur. Tüm farelerde kolon poliplerinin geliştiği gözlenmiştir. Tüm poliplerin histolojisi tubuler adenom olarak saptanmıştır. Bu çalışma Gly2- GLP-2 nin kolon kanseri insidansını ciddi anlamda artırdığını düşündürmektedir [103].

Dolayısıyla barsak hastalıklarında tedavi amaçlı kullanımı tartışılan GLP-2'nin aynı zamanda kolon kanseri gelişimi açısından da risk oluşturabileceği düşünülmüştür.

3. GEREK VE YÖNTEM

Bu, ileriye yönelik ve kontrollü randomize bir çalışmadır. Çalışmaya, DEÜTF etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmış ve çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya, Ekim 2006-Ekim 2008 arasındaki 2 yıllık dönemde Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Alt gastrointestinal sistem endoskopisi esnasında kolon polipi saptanıp biyopsi alınan ve yine endoskopik işlemde kolon kanseri ile uyumlu bulguları saptanıp biyopsi alınan hastalardan, patolojik tanıları kolon polipi ve kolon kanseri olan, kolon polipi grubuna 20, kolon kanseri grubuna 30 hasta alınmıştır. Aynı hastalardan çalışmanın karşılaştırma verilerini oluşturabilmek için normal kolon mukoza dokularından da biyopsi alınmıştır. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve almakta oldukları medikasyonlar kaydedilmiştir. Kolonoskopi yapılmadan önce hastalarla görüşülmüş ve dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Araştırmaya Almama Kriterleri

Kolonoskopi esnasında biyopsi almaya engel olacak:

- Kazanılmış yada edinsel koagulopatisi olanlar
- Koagulasyon ve fibrinolizis parametrelerini etkileyen ilaç kullananlar (heparin, warfarin vb.)
- KC yetmezliği
- Renal yetmezlik

3.2. İmmunohistokimyasal Boyama

Poli-L-lizinli lamlara hazırlanan kesitler GLP-2 Reseptör Antikor (1:100-1:200, 1 mg/ml) immunhistokimyasal boyasıyla boyanmıştır. Bu immunhistokimyasal boyama işlemi sırasında şu aşamalar uygulanmıştır:

- 1- Hazırlanan kesitler 1 saat süreyle 65 derecede etüvde bekletilmiştir.
- 2- Kesitler 20 dk. Ksilolde bekletilerek parafinden ayrıştırılmıştır.
- 3- Daha sonra % 96'lık alkolden başlayarak % 70'lik alkole dek azalan alkol serilerinden geçirilerek yeniden hidrate edilmiştir.
- 4- Kesitler akan suda yıkanmıştır.

- 5- Kesitler EDTA ile 20 dk. süreyle 99 derecede kaynatılmıştır.
- 6- Daha sonra Lab Vision Autostainer 360 ile boyama işlemi yapılmıştır. Bu işlem sırasında kesitler:
- * % 3 'lük H₂O₂ damlatılarak 15 dk. bekletilmiştir.
 - * Sonra Tris ile yıkanmıştır.
 - * Large Volume Ultra V Block damlatılarak 5 dk. bekletilmiştir.
 - * Yıkama yapılmadan primer antikör (GLP-2, 1:100-1:200 oranında sulandırılarak) damlatılarak 60 dk bekletilmiştir.
 - * Süre sonunda Tris ile yıkanmıştır.
 - * Daha sonra biotinlenmiş keçi anti-polyvalent ile 20 dk süreyle yıkanmıştır.
 - * Süre sonunda Tris ile yıkanmıştır.
 - * Daha sonra streptavidin peroksidaz ile 20 dk süreyle yıkanmıştır.
 - * Diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatılarak 7 dk süreyle bekletilmiştir. (DAB Kromojen solüsyonu 10 ml Tris içinde DAB kromojen tabletin eritilip 3 damla H₂O₂ eklenmesiyle elde edilmiştir.)
 - * Distile su ile yıkanmıştır.
- 7- Boyama işlemi sonrası kesitler 30 sn. Mayer's hematoksilen ile boyanıp distile suda yıkanmıştır.
- 8- Kesitler % 70'lik alkolden başlayarak % 96'lık alkole dek çoğalan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilmiştir.
- 9- Ksilol ile 10 dk süreyle şeffaflandırdıktan sonra lamalar kapatma (montaj) makinesinde kapatılmıştır.
- 10- Pozitif kontrol olarak kolon dokusu kullanılmıştır.
- Kesitlerdeki boyanma düzeyi, ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.

3.3.İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı bulgular için yüzdeler hesaplamalar, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Adenokarsinomların normal dokularıyla karşılaştırıldığı ve poliplerin normal dokularıyla karşılaştırıldığı analizlerde ki-kare, T testi kullanıldı. Fakat polip ve adenokarsinomların GLP-2R ekspresyonu açısından birbirleriyle karşılaştırıldığı ki-kare analizinde tablo gözlerinde beklenen değerler 5'in altında olduğu için Fisher kesin testi uygulandı. İstatistiksel analizler için S.P.S.S. 11.0 kullanıldı.

4.SONUÇLAR

4.1.Demografik Bulgular

Çalışmaya kolorektal adenokarsinom tanısı patolojik olarak kanıtlanmış 17'si erkek, 13'ü kadın toplam 30; adenom tanısı alan 12'si erkek, 8'i kadın toplam 20 hasta ve bu hastalardan toplam 30 adenom dokusu alınmıştır. Adenomu bulunan bu 20 hastanın 11 'inden bir, 8 tanesinden 2, bir tanesinden de 3 polip örneği çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaşı kolorektal kanserler için ortalama 62, standart sapması 10.7 (min:35-max:85), adenomlar için ortalama 64, standart sapması 9,4 (min:46-max:82) bulunmuştur. Kolorektal kanser ve adenom arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmamıştır.

4.2.Olguların Klinik-Patolojik Özellikleri

Kolorektal kanser grubu için tümör lokalizasyonları 11'i rektum, 4'ü sigmoid, 4'ü rektosigmoid , 11'i de kolonun diğer bölgeleri şeklinde saptanmıştır. Adenom grubu için alınan örnekler 9'u rektum, 3'ü sigmoid, 6'sı inen kolon, 7'si transvers kolon, 3'ü çıkan kolon, 2 tanesi de çekumda tespit edilmiştir. Tanı anında kolorektal kanser grupta 30 adenokarsinom saptanırken, adenomların 19'u tübüler, 8'i tübülovillöz, 3'ü villöz adenom şeklinde saptanmıştır. Adenom grubundaki örneklerin 11'i 5 mm-1 cm arasındaki boyutta, 4'ü 1-2 cm arasında, 15'i 2 cm üzerinde boyutlardadır.

Tablo 5: Kolorektal Kanserli Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

YAŞ	62	SS: 10,7	(min: 32 – max: 85)
CİNSİYET	ERKEK		17
	KADIN		13
LOKALİZASYON	REKTUM		11
	SİGMOİD		4
	REKTOSİGMOİD BÖLGE		4
	İNEN KOLON		4
	TRANSVERS KOLON		2
	ÇEKUM		5

Tablo 6: Adenomlu Olguların Demografik ve Patolojik Özellikleri

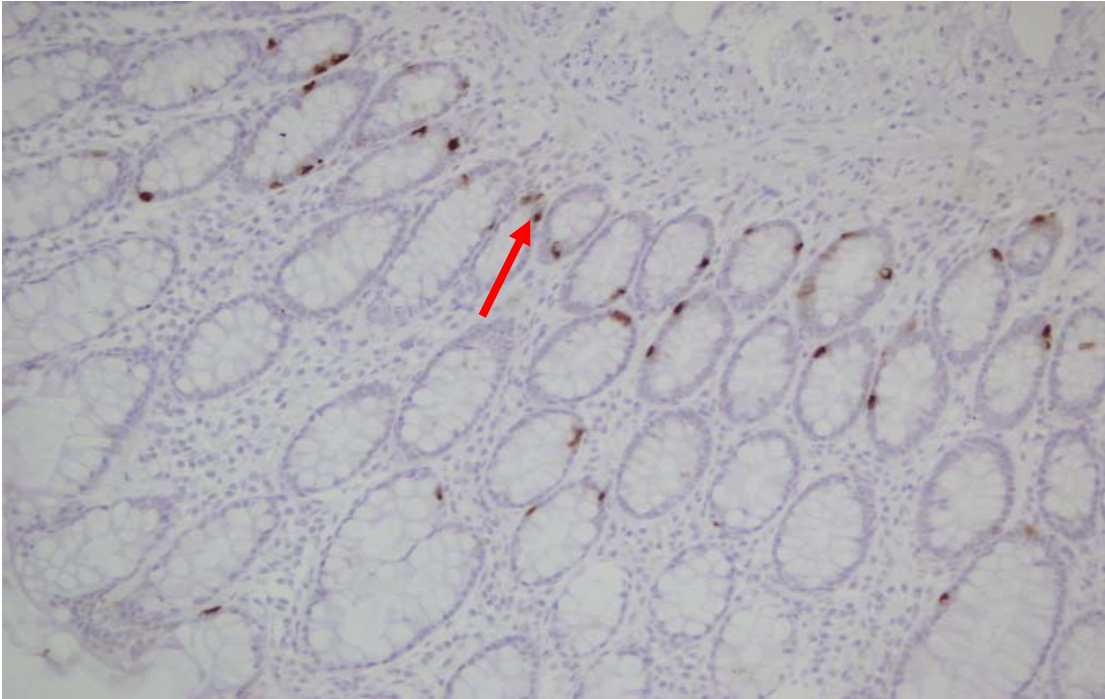
YAŞ	64	SS: 9,4	(min: 46 – max: 82)
CİNSİYET	ERKEK		12
	KADIN		8
LOKALİZASYON	REKTOSİGMOİD		12
	İNEN KOLON		6
	TRANSVERS KOLON		7
	ÇIKAN KOLON		3
	ÇEKUM		2
HİSTOLOJİ	TUBULER ADENOM		19
	TUBULOVİLLÖZ ADENOM		8
	VİLLÖZ ADENOM		3

Tablo 7: Adenomlu Olgularda Polip Boyutları

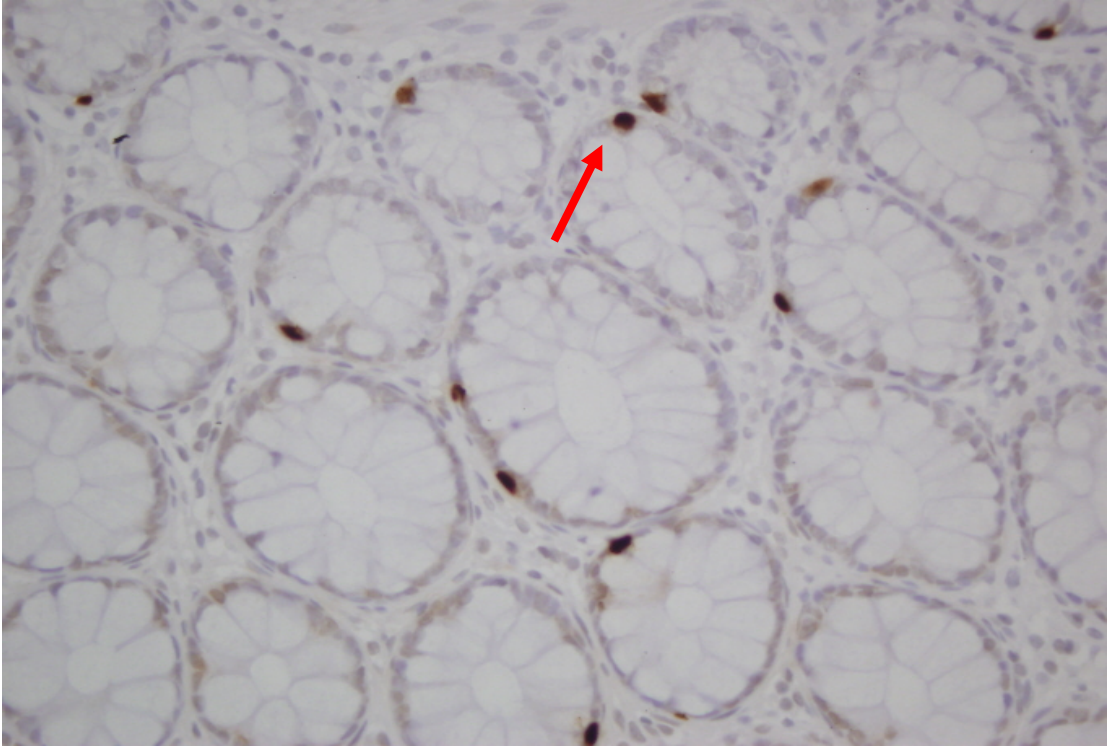
ADENOM	SAYI	ÇAP		
		5 mm – 1 cm	1 cm – 2 cm	=> 2 cm
TUBULER	19	11	2	6
TUBULOVİLLÖZ	8	-	1	7
VİLLÖZ	3	-	-	3

4.3.İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirme

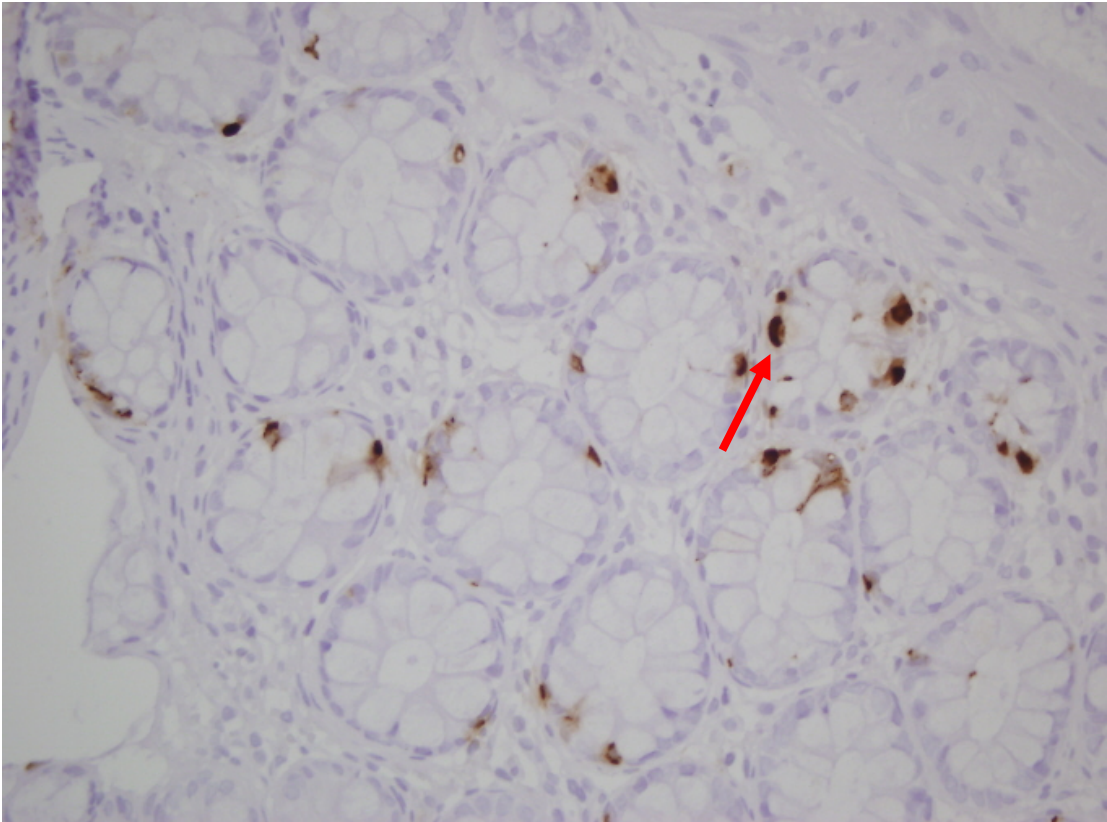
Olguların hepsinde immünohistokimyasal olarak GLP-2 Reseptör Antikor (1:100-1:200, 1 mg/ml) çalışılmıştır. Kontrol olarak kolorektal kanserli ve polipli olguların komşu normal mukozaları alınmış ve bunların hepsinde enteroendokrin hücrelerdeki GLP-2 reseptör ekspresyonunu gösterecek şekilde boyanma izlenmiştir. Şekil 8 ve 9’da görüldüğü gibi normal mukoza hücrelerinde kromogranin pozitifliği ve aktin negatifliğinin saptanması GLP-2R açısından boyanan bu hücrelerin enteroendokrin hücre özelliğinde olduklarını göstermektedir. Adenomlu olguların hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. Kanserlerde ise 6 (%20) hastada fokal sitoplazmik boyanma paterni saptanırken, 24 (%80) hastada hiç boyanma olmamıştır.



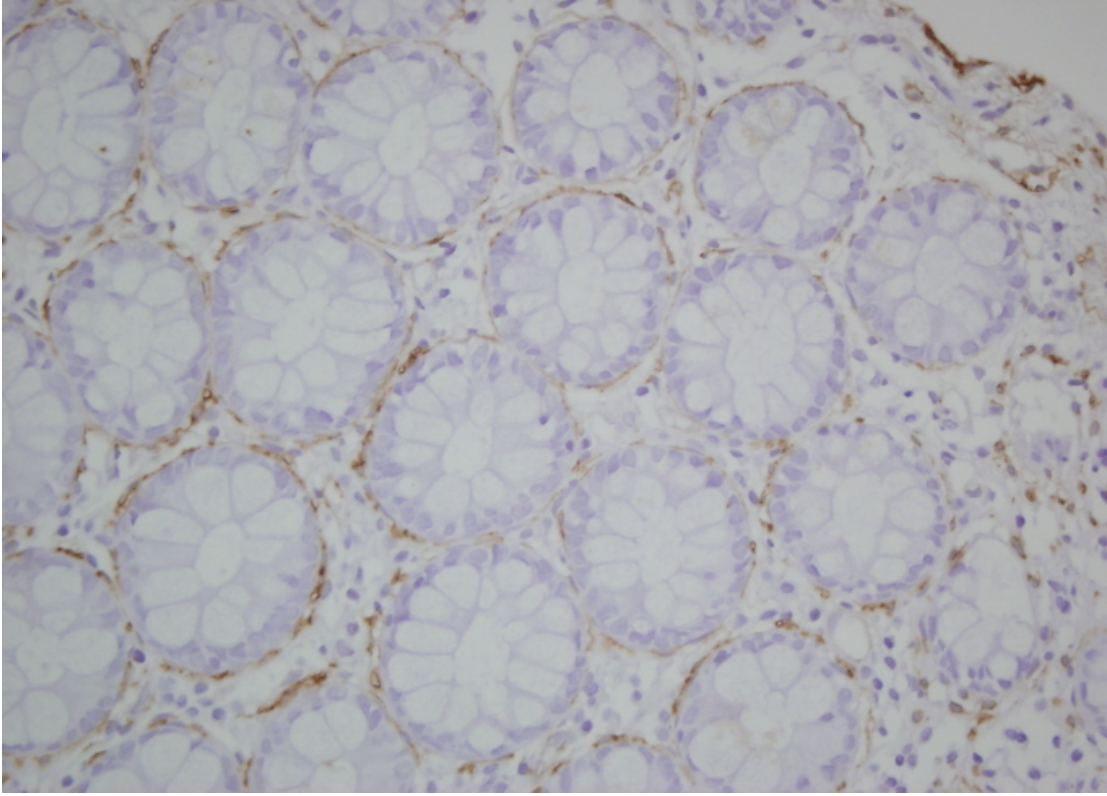
Şekil 6: Normal Mukozadaki Endokrin Hücrelerde GLP-2 Pozitifliği (x 20 ‘lik Büyütme).



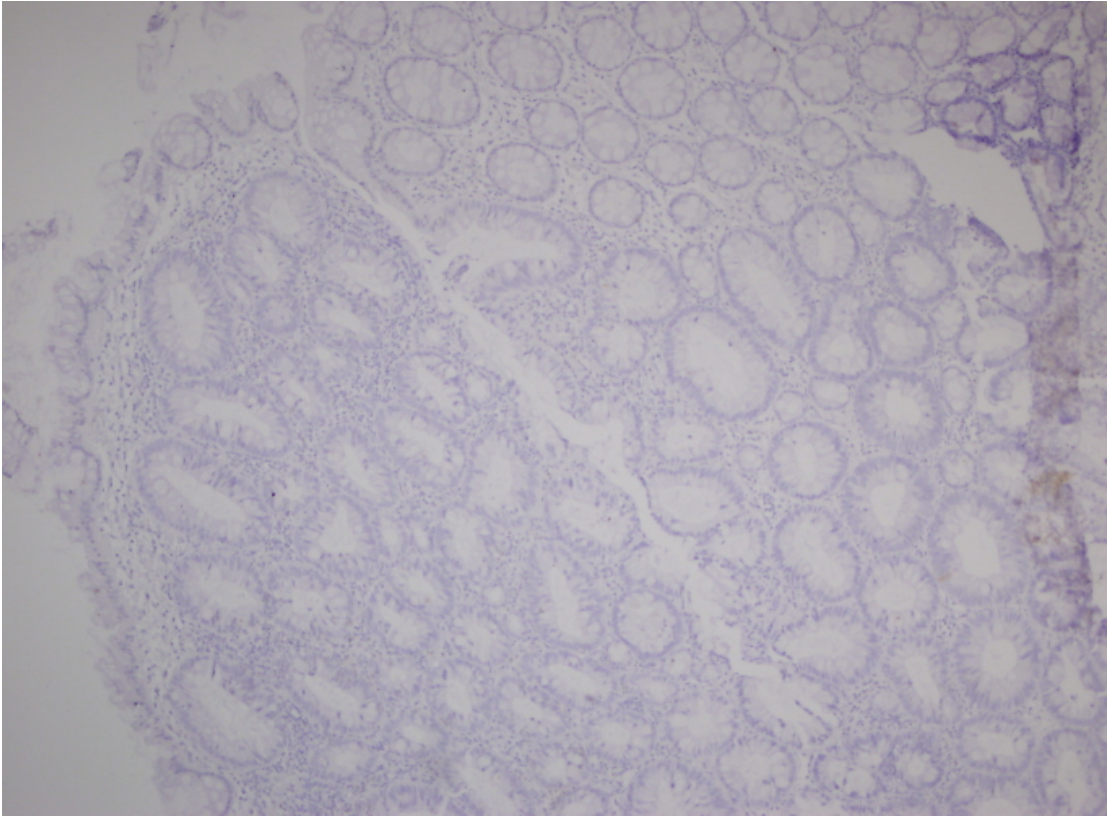
Şekil 7:Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde GLP-2 Pozitifliği (x 40 Büyütme)



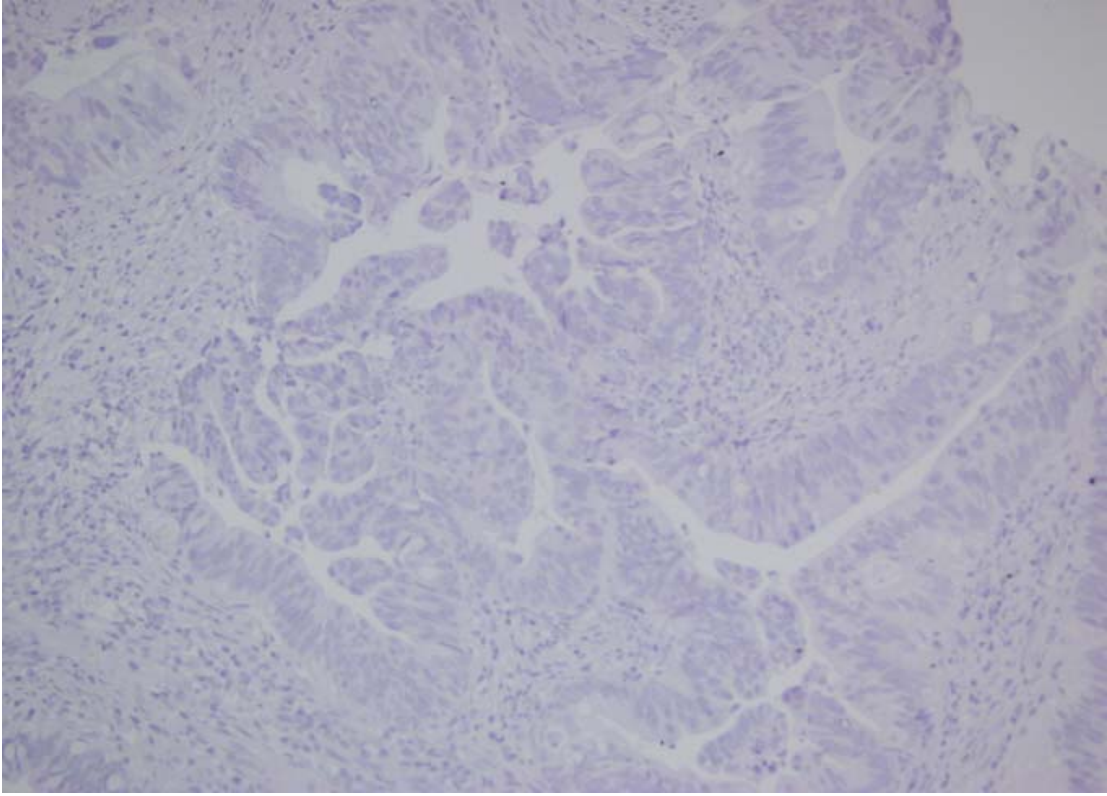
Şekil 8: Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde Kromogranin Pozitifliği (x 40 Büyütme).



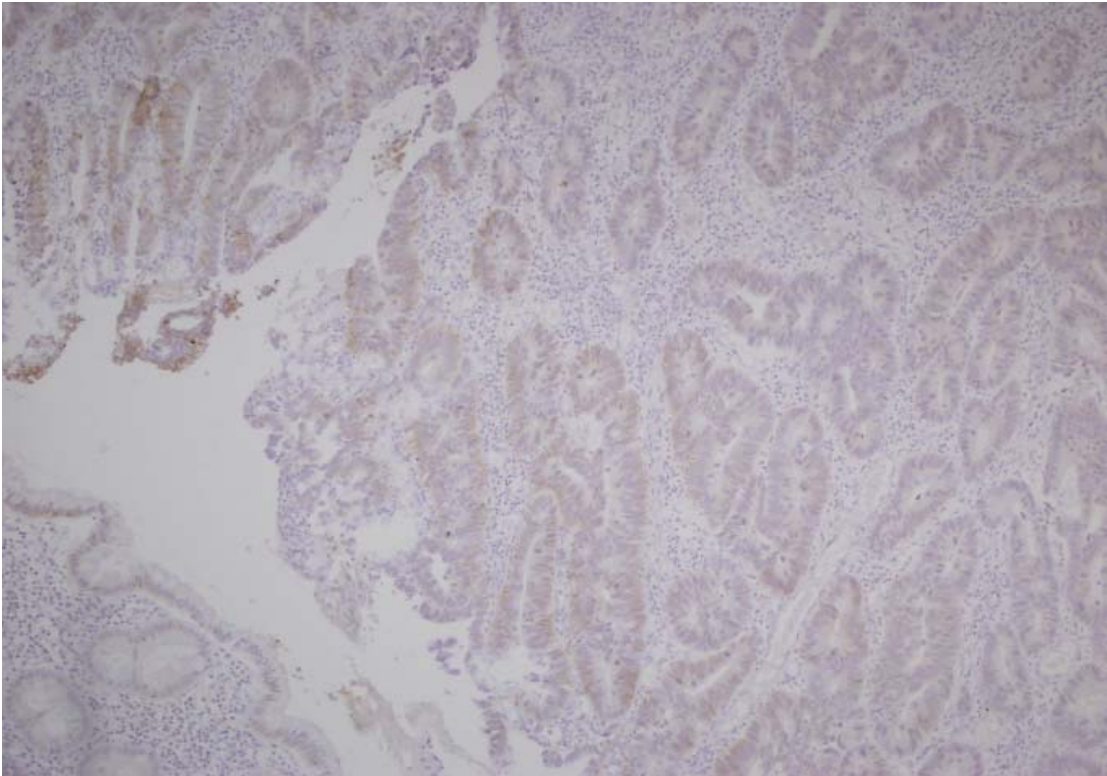
Şekil 9: Normal Dokudaki Endokrin Hücrelerde Aktin Negatifliği (x 40 Büyütme)



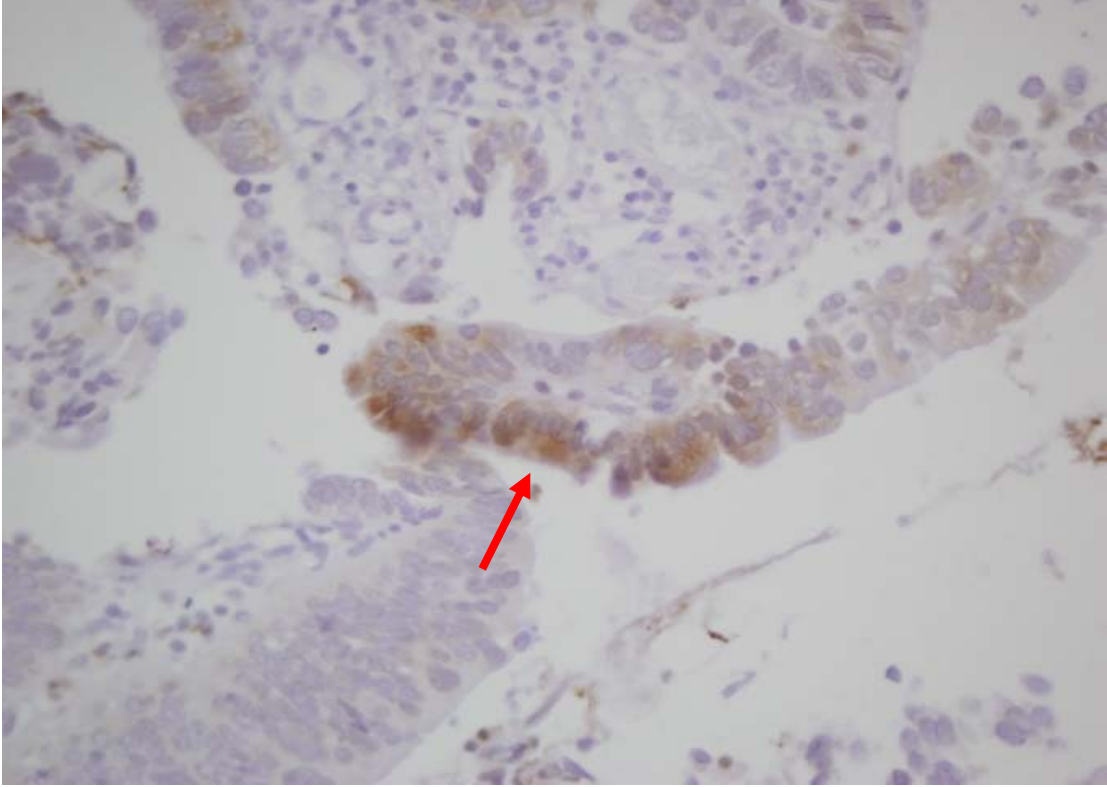
Şekil 10: Tubuler Adenom Hücrelerinde GLP-2 Negatifliği (x 10 Büyütme)



Şekil 11: Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Negatifliği (x 20 Büyütme)



Şekil 12: Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Pozitifliği (x 10 Büyütme)



Şekil 13:Adenokarsinom Hücrelerinde GLP-2 Pozitifliği (x 40 Büyütme)

Tanı ve boyanma arasında ilişki bakıldığında adenom grubunun normal mukoza dokusuna göre anlamlı olarak boyanmadığı gözlenmiştir ($p=0,000$).

Tablo 8: Adenom ve Normal Dokunun Boyanma Oranları

TANI	GLP-2R BOYANMA	
	VAR	YOK
ADENOM	0	30
NORMAL DOKU	30	0

$X^2 = 56$ (Yates düzeltmeli) $p=0,000$

Tanı ve boyanma arasında ilişki bakıldığında kanser grubunun normal mukoza dokusuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak GLP-2R ekspresyonu açısından boyanma izlenmemiştir (p=0,000)

Tablo 9: Adenokanser ve Normal Dokunun Boyanma Oranları

TANI	GLP-2R BOYANMA	
	VAR	YOK
KANSER	6	24
NORMAL DOKU	30	0

$X^2 = 36,74$ (Yates düzeltmeli) $p=0,000$

Tanı ve boyanma arasında da ilişki bakıldığında kanser grubunda adenom dokusuna göre anlamlı olarak GLP-2R ekspresyonu açısından boyanma izlenmiştir (p=0.023)

Tablo 10: Adenom ve Adenokanser Dokularının Boyanma Oranları

TANI	GLP-2R BOYANMA	
	VAR	YOK
KANSER	6	24
ADENOM	0	30

Fisher exact testi (2 yönlü) $p=0,023$

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanserler; dünyanın değişik toplumlarında farklı sıklıkta görülen onkolojik bir sorundur ve prevalansı tüm maligniteler arasında üst sıralarda yer almaktadır. Kolorektal kanserlerin gelişmesinde çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Hücrel onkogenler, büyüme faktörleri ve reseptörler kolorektal kanserin gelişimi ve büyümesinin düzenlenmesinde rol almakla suçlanmaktadır [2]. Kolorektal karsinomların adenomatöz poliplerden geliştiğine dair güçlü veriler bulunmaktadır .

GLP-2 'nin; yapılan insan ve hayvan çalışmalarında özellikle intestinal hasar sonrası plazma konsantrasyonunda artış gösterdiği tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalardaki sonuçlarla GLP-2 nin özellikle kolondaki proliferatif ve antiapoptotik etkileri göz önüne alındığında, insan kolon kanseri ve polip gelişiminde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Bulut ve arkadaşlarının yaptığı birbirinden bağımsız iki doku kültür çalışmasında; GLP-2'nin kanser ilişkili insan derive epitel hücreleri olan Caco-2 ve Colo-320 proliferasyonunda artışa sebep olduğu flow sitometri ve immunblotting yöntemleriyle gösterilmiştir [88]. Fakat insanlarda kolon kanseri gelişimi sırasında GLP-2R ekspresyonu üzerine çalışma yapılmamıştır. GLP-2 'nin ince ve kalın barsak üzerindeki proliferatif etkilerine dayanarak; normal mukozadan adenoma, karsinoma ve metastaza geçiş sırasında progresif GLP-2R ekspresyon artışı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada amaç, kolon kanserinde normal mukozadan adenoma ve karsinoma geçiş sırasında hücrelerden eksprese edilen GLP-2R 'nün rolünü değerlendirmek ve bu ilişkiyi göstererek kolon polip ve kanseri gelişim patogenezinde katkıda bulunmaktır. GLP-2 ile polip ve kanser dokusunda ilişki saptandığında hem patogenetik süreç hakkında yeni bir bilgi edinilmiş olacak hem de kolon kanseri korumasında COX-2 blokasyonuna benzer şekilde GLP-2R bloke eden tedavi yaklaşımları gündeme gelecektir .

Micelerde yapılan bir çalışmada; 1,2-dimetilhidralazine (DMH) sonrası GLP-2 verilerek deneysel kolon kanseri modeli yaratılmış ve klinik-patolojik özellikleri açısından insanlardakine benzer olacağı düşünülmüştür [8]. Bu da bize insanlardaki kolon kanseri gelişiminde bilinen genetik mutasyonlar haricinde GLP-2 ve GLP-2 R ekspresyonunda da artış olduğunu düşündürmektedir. Thulesen ve arkadaşları; 210 dişi fareye karsinojen olan 1,2 dimetilhidralazine (DMH)'i subkutan olarak 7 günde bir 12 hafta boyunca vermişler, bu süre sonunda fareler 3 gruba ayrılmış; bir gruba SC GLP-2, diğer gruba SC stabil analog olan Gly2-GLP-2 ve diğer gruba da plasebo verilmiş ve bu gruplarda kendi içlerinde 10 günlük ve

1 aylık tedavi süreleri olmak üzere alt gruplara ayrılmışlardır. Daha sonra postmortem bu farelerin kolon ve rektum dokuları incelenmiştir. Gly2-GLP-2 verilenlerde daha fazla olmak üzere GLP-2 verilenlerde de plaseboya göre anlamlı olarak barsak kitlesinde artış gözlenmiştir. Tüm farelerde tubuler adenom histolojisinde kolon poliplerinin geliştiği gözlenmiştir. GLP-2 analogu ile uzun süre tedavide hem ince hem de kalın barsakta hücresel artış izlenmiş ama GLP-2 de uzun dönemde sadece ince barsakta bu etkiler görülmüştür. Bu çalışma Gly2-GLP-2'nin kolon kanseri insidansını ciddi anlamda artırdığını düşündürmektedir [103]. Özellikle de mevcut kolon polipi bulunan vakalarda, GLP-2 verilmesi sonucu polip boyutunda artış olabileceği ve kolon kanserine dönüşümün hızlanabileceği endişesi gündeme gelmiştir. Fakat insanlarda kolon kanseri ve bunun öncüsü kolon poliplerinin oluşumu ile GLP-2 ve GLP-2R arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir yayına literatürde rastlanmamaktadır.

Yine Masur ve arkadaşları flow sitometri ve anti-GLP-2R antikoru kullanarak daha sonra sonuçlarını RT-PCR ile kontrol ederek; GLP-2 ya da GLP-2+DPPIV inhibitörü inkübasyonu sonrası iki kolon kanseri hücre serisinin proliferasyon ve migratuar aktivitelerine bakmışlardır. DPPIV inhibitörü ile kombine olarak GLP-2 verildiğinde hücre sayısının ikiye katlanma süresinin azaldığı ve migratuar aktivitenin de anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bu kombinasyon hem proliferasyon hem de migratuar aktivite üzerine arttırıcı etkiler göstermektedir. Sonuçta bu çalışmada araştırmacılar DPPIV inhibitör kullanımının indirekt olarak GLP-2 üzerinden etki ederek intestinal tümör gelişimine sebep olabileceğini ve mevcut kolon kanser hücrelerinin metastaz potansiyeli kazanabileceğini öne sürmüşlerdir [104]. Dolayısıyla GLP-2 analogları ve DPPIV inhibitörlerinin uzun dönem kullanımında gastrointestinal sistemde kanser gelişimi ve progresyonu üzerine etkilerini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

GLP-2'nin besin emilimini , mukozal emilim alanını ve intestinal hücrelerde sağ kalımı arttırdığının gösterilmesinden sonra başta kısa barsak sendromu olmak üzere GLP-2'nin barsak hastalığı olan insanlarda kullanımı düşünölmeye başlanmıştır. Kısa barsak sendromu ve buna bağlı malabsorbsiyonu olan 8 hastada yapılan bir çalışmada; hastalara 35 gün boyunca günde 2 kez subkutan GLP-2 verilmiştir [5]. Tedavi sonunda hastaların kilo ve vücut kitle indekslerinde artış, yağ kitlelerinde azalma, kemik dansitelerinde artış ve hastalardan beşinin biyopsisinde ince barsak villus boylarında, kript derinliğinde ve mitotik indekste artış izlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinin ince barsak biyopsi incelemelerinde kanser gelişimine dair bulguya rastlanılmamıştır.

2005 yılında Orskov ve arkadaşları tarafından immunhistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle yapılan çalışmalarda GLP-2R ekspresyonu; insanların enteroendokrin hücrelerinde, murinlerin enterik nöronlarında ve rat, fare ve insanların subepitelyal miyofibroblastlarında saptanmıştır [87].

Yusta ve arkadaşları immunhistokimyasal olarak insanların mide, ince ve kalın barsak epitelinde GLP-2R (+) hücrelerin varlığını göstermişlerdir. Bu GLP-2 (+) hücrelerin aynı zamanda kromogranin pozitifliği de gösterdiği anlaşılmıştır. Benzer olarak duodenum ve kalın barsaktaki endokrin hücrelerin hem GLP-2R pozitifliği hem de serotonin pozitifliği gösterdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada non endokrin mide hücreleri ve ince barsak villus epitelinin enterositlerinde GLP-2R (+) hücelere rastlanmamıştır. Fakat bu çalışmada GLP-2R ekspresyonu; northern blotting, RT-PCR ve immunohistokimyasal çalışmaların kombinasyonu ile saptanmıştır. Böylelikle düşük seviyede GLP-2 mRNA transkripsiyonu olan hücreler de daha duyarlı olan Northern blotting ve RT-PCR yöntemleriyle tespit edilebilmiştir [87].

Biz çalışmamızda; adenom veya kanser dokusu çevresindeki normal kolon mukozasında immunhistokimyasal yöntemle incelenen 60 dokunun hepsinde enteroendokrin hücrelerde GLP-2 reseptörü eksprese edildiğini belirledik. Bununla birlikte adenom olgularında hiç GLP-2R ekspresyonunu yansıtan boyanma izlenmedi. Karsinom vakalarında ise sadece 6 vakada (%20) GLP-2R ekspresyonunda artışa paralel olarak fokal sitoplazmik boyanma olduğunu saptadık. İmmunohistokimyasal yöntemlerde düşük düzeyde antijen ekspresyonlarının saptanamayabileceğini gözönüne aldığımızda Yusta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak daha duyarlı olan RT-PCR yöntemi kullanılmış olsaydı belki de daha fazla oranda karsinom dokusunda GLP-2R ekspresyonu tespit edilebilirdi.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda intestinal hasar oluşturulan deney hayvanlarının kanında artmış oranda GLP-2 ve diğer proglukagon derive peptidleri saptanmıştır [94]. Yine bu çalışmalarda deneysel olarak hayvanlarda NSAİİ ve kemoterapötik ajan kullanımı sonrası oluşan intestinal hasarın GLP-2 infüzyonuyla gerilediği gösterilmiştir [97, 99]. Benzer şekilde inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların kanlarında da plazma GLP-2 seviyelerinde ve özellikle GLP-2 (1-33) / GLP-2 (3-33) oranında artış izlenmiştir [7]. Tüm bunlar GLP-2'nin hücre proliferasyonunda ne kadar etkin olduğunun ve belki de kontrolsüz hücre büyümesinde de rolü olabileceğinin en güzel kanıtlarıdır.

Orskov ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada subepitelyal miyofibroblastlardan lokal keratinosit growth faktör (KGF) salınımının GLP-2'ye bağlı

intestinal hücre proliferasyonundan sorumlu olabileceğini göstermişlerdir [105]. Bulut ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da GLP-2 nin intestinal onarımda TGF-beta ve VEGF gibi büyüme faktörlerini salgılatmak suretiyle etkin olduğunu RT-PCR yöntemiyle ileum ve kolon dokularında ayrı ayrı göstermişler. Kolon kanser patogenezinde önemli rolleri olan bu büyüme faktörlerinin artışı; GLP-2'nin indirekt yoldan bu faktörler üzerinden kolon kanser gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Kolon kanseri patogenezinde büyüme faktörlerine yönelik yapılan daha önceki çalışmalarda da reseptör pozitifliklerinde belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Bu belirgin farklılık nedeni olarak; a-doku tipi (fresh doku, parafinize doku, kanser kültür hücre serilerinin kullanılması), b-belirleme metodu (EİA, İHK), c-reseptörlerin pozitiflik cut-off değerinin standart olmayıp tüm çalışmalarda yazarın insiyatifinde olması gösterilebilir. Bizim çalışmamızda da kolon adenom ve kanserlerinde daha fazla örnekte GLP-2R ekspresyon artışının tespit edilmemesi; belirleme metodu olan İHK'nın duyarlılığının daha az olmasının yanı sıra çalışılan doku tipinden de kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda adenomlarda hiç GLP-2R ekspresyonu saptanmazken kanserlerde fokal sitoplazmik olarak bir miktar ekspresyon izlendi. Dolayısıyla adenom vakalarını kendi içinde tubuler, tubulovillöz ve villöz olarak subgruplara ayırıp GLP-2R ekspresyonu yönünden farklılık olup olmadığına bakma imkanımız olmadı. Kolon kanser patogenezinde adenomların öncül lezyonlar olduğunu bildiğimize göre; adenomlarda GLP-2R ekspresyonu gözlenmezken kanserlerde tespit edilmesi GLP-2R'nin ekspresyonunun kolon kanser karsinogenezinde ileri aşamalarda rolü olduğunu düşündürmektedir. Kolon karsinogenezinde belirli bir zaman içinde gerçekleşen adenom, displazi ve karsinom sürecinde GLP-2R ekspresyonunun giderek artması hücrelerin proliferasyon hızının bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak; farelerde yapılan çalışmanın aksine insanda kolon poliplerinde GLP-2R ekspresyonu gösterilmemiştir. Bu; kolon adenom-kanser patogenezinde GLP-2R ekspresyonunun etkin olmadığını düşündürmektedir. Ancak ileri evre kolon kanseri ve olasılıkla metastaz patogenezinde, GLP-2R ekspresyonunun etkisi olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayısı ve farklı metodlarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Ries, L.A., et al., The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*, 2000. **88**(10): p. 2398-424.
2. Edwards, B.K., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*, 2002. **94**(10): p. 2766-92.
3. Damholt, A.B., et al., Proglucagon processing profile in canine L cells expressing endogenous prohormone convertase 1/3 and prohormone convertase 2. *Endocrinology*, 1999. **140**(10): p. 4800-8.
4. Drucker, D.J., et al., Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(15): p. 7911-6.
5. Jeppesen, P.B., et al., Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology*, 2001. **120**(4): p. 806-15.
6. Hartmann, B., et al., In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(8): p. 2884-8.
7. Xiao, Q., et al., Circulating levels of glucagon-like peptide-2 in human subjects with inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000. **278**(4): p. R1057-63.
8. Brubaker, P.L. and D.J. Drucker, Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*, 2004. **145**(6): p. 2653-9.
9. Levin, K.E. and R.R. Dozois, Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg*, 1991. **15**(5): p. 562-7.
10. Potter, J.D., Food and Cancer Prevention II: summary of the meeting. *Cancer Lett*, 1997. **114**(1-2): p. 337-8.
11. Thun, M.J., M.M. Namboodiri, and C.W. Heath, Jr., Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*, 1991. **325**(23): p. 1593-6.
12. Winawer, S.J., et al., Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1977-81.
13. Hawk, E.T., P.J. Limburg, and J.L. Viner, Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*, 2002. **82**(5): p. 905-41.

14. Burt, R.W., J.A. DiSario, and L. Cannon-Albright, Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*, 1995. **46**: p. 371-9.
15. Lynch, H.T., et al., Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*, 1993. **104**(5): p. 1535-49.
16. Lynch, H.T. and T.C. Smyrk, Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1998. **338**(21): p. 1537-8.
17. Heald, R.J., Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl*, 1990. **72**(3): p. 172-4.
18. Shike, M., et al., Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ*, 1990. **68**(3): p. 377-85.
19. Levin, B., Nutrition and colorectal cancer. *Cancer*, 1992. **70**(6 Suppl): p. 1723-6.
20. Davidson, L.A., et al., Dietary fat and fiber alter rat colonic protein kinase C isozyme expression. *J Nutr*, 1995. **125**(1): p. 49-56.
21. Bleiberg, H., M. Buyse, and P. Galand, Cell kinetic indicators of premalignant stages of colorectal cancer. *Cancer*, 1985. **56**(1): p. 124-9.
22. Ekobom, A., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
23. Brentnall, T.A., et al., Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1996. **110**(2): p. 331-8.
24. Hu, F.B., et al., Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(6): p. 542-7.
25. Koenuma, M., T. Yamori, and T. Tsuruo, Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*, 1989. **80**(1): p. 51-8.
26. Ma, J., et al., RESPONSE: Re: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(23): p. 2052.
27. Jenkins, P.J., et al., Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. **47**(1): p. 17-22.

28. Reid, F.D., et al., Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 1996. **31**(2): p. 160-9.
29. Chao, A., et al., Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(23): p. 1888-96.
30. Stewart, M., F.A. Macrae, and C.B. Williams, Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*, 1982. **69**(7): p. 414-6.
31. Sandler, R.S. and D.P. Sandler, Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. *Gastroenterology*, 1983. **84**(1): p. 51-7.
32. Betes, M., et al., Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*, 2003. **98**(12): p. 2648-54.
33. Klein, R.S., et al., *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med*, 1979. **91**(4): p. 560-2.
34. Jarvinen, R., et al., Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer*, 2001. **85**(3): p. 357-61.
35. Ulvik, A., et al., Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Genet*, 2001. **101**(3): p. 246-54.
36. Bingham, S.A., et al., Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, 2003. **361**(9368): p. 1496-501.
37. Baron, J.A., et al., Calcium supplements and colorectal adenomas. Polyp Prevention Study Group. *Ann N Y Acad Sci*, 1999. **889**: p. 138-45.
38. Nilsen, T.I. and L.J. Vatten, Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer*, 2001. **84**(3): p. 417-22.
39. Heath, C.W., Jr., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs and human cancer. Report of an interdisciplinary research workshop. *Cancer*, 1994. **74**(10): p. 2885-8.
40. Giovannucci, E., et al., Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*, 1995. **333**(10): p. 609-14.
41. Giardiello, F.M., et al., Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 1993. **328**(18): p. 1313-6.

42. Wachtershauser, A., B. Akoglu, and J. Stein, HMG-CoA reductase inhibitor mevastatin enhances the growth inhibitory effect of butyrate in the colorectal carcinoma cell line Caco-2. *Carcinogenesis*, 2001. **22**(7): p. 1061-7.
43. Alvarez, M.G. and P.C. Besa, Molecular basis of cancer and clinical applications. *Surg Clin North Am*, 2000. **80**(2): p. 443-57.
44. Konishi, F. and B.C. Morson, Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol*, 1982. **35**(8): p. 830-41.
45. Bacon, H.E. and S.W. Eisenberg, Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. *Ann Surg*, 1971. **174**(6): p. 1002-8.
46. Mandel, J.S., et al., Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 1993. **328**(19): p. 1365-71.
47. Imperiale, T.F., et al., Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*, 2000. **343**(3): p. 169-74.
48. Berry, D.P., et al., Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg*, 1997. **84**(9): p. 1274-6.
49. Citarda, F., et al., Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 2001. **48**(6): p. 812-5.
50. Rex, D.K., et al., Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology*, 1997. **112**(1): p. 17-23.
51. Yee, J., et al., Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology*, 2001. **219**(3): p. 685-92.
52. Dong, S.M., et al., Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(11): p. 858-65.
53. Powell, S.M., et al., Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1982-7.
54. Kaneko, K., et al., Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. *Jpn J Clin Oncol*, 1996. **26**(1): p. 30-5.
55. Gazelle, G.S., et al., Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr*, 1995. **19**(1): p. 87-91.

56. Bond, J.H., Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med*, 1993. **119**(8): p. 836-43.
57. Lavery, I.C., et al., Treatment of colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am*, 2000. **80**(2): p. 535-69, ix.
58. Saltz, L.B., et al., Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 2000. **343**(13): p. 905-14.
59. Riethmuller, G. and J.P. Johnson, Monoclonal antibodies in the detection and therapy of micrometastatic epithelial cancers. *Curr Opin Immunol*, 1992. **4**(5): p. 647-55.
60. Irwin, D.M., Molecular evolution of proglucagon. *Regul Pept*, 2001. **98**(1-2): p. 1-12.
61. Drucker, D.J., Glucagon-like peptides. *Diabetes*, 1998. **47**(2): p. 159-69.
62. Myojo, S., et al., Trophic effects of glicentin on rat small-intestinal mucosa in vivo and in vitro. *J Gastroenterol*, 1997. **32**(3): p. 300-5.
63. Dakin, C.L., et al., Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*, 2001. **142**(10): p. 4244-50.
64. Munroe, D.G., et al., Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(4): p. 1569-73.
65. Kimura, M. and M. Ogihara, Density-dependent proliferation of adult rat hepatocytes in primary culture induced by epidermal growth factor is potentiated by cAMP-elevating agents. *Eur J Pharmacol*, 1997. **324**(2-3): p. 267-76.
66. Holst, J.J., Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): An Intestinal Hormone, Signalling Nutritional Abundance, with an Unusual Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab*, 1999. **10**(6): p. 229-235.
67. Xu, G., et al., Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 1999. **48**(12): p. 2270-6.
68. Rocca, A.S. and P.L. Brubaker, Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*, 1999. **140**(4): p. 1687-94.
69. Fischer, K.D., et al., Intestinal growth is associated with elevated levels of glucagon-like peptide 2 in diabetic rats. *Am J Physiol*, 1997. **273**(4 Pt 1): p. E815-20.
70. Drucker, D.J. and S. Asa, Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem*, 1988. **263**(27): p. 13475-8.

71. Hoyt, E.C., et al., Effects of fasting, refeeding, and intraluminal triglyceride on proglucagon expression in jejunum and ileum. *Diabetes*, 1996. **45**(4): p. 434-9.
72. Jeppesen, P.B., et al., Impaired meal stimulated glucagon-like peptide 2 response in ileal resected short bowel patients with intestinal failure. *Gut*, 1999. **45**(4): p. 559-63.
73. Xiao, Q., et al., Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans. *Gastroenterology*, 1999. **117**(1): p. 99-105.
74. Brubaker, P.L., et al., Circulating and tissue forms of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide-2. *Endocrinology*, 1997. **138**(11): p. 4837-43.
75. Orskov, C., J. Andreasen, and J.J. Holst, All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **74**(2): p. 379-84.
76. Drucker, D.J., L. DeForest, and P.L. Brubaker, Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human [Gly2]glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol*, 1997. **273**(6 Pt 1): p. G1252-62.
77. Ulshen, M.H., et al., Increased ileal proglucagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. *Dig Dis Sci*, 1996. **41**(4): p. 677-83.
78. Stevens, F.M., et al., Glucagonoma syndrome demonstrating giant duodenal villi. *Gut*, 1984. **25**(7): p. 784-91.
79. Tsai, C.H., M. Hill, and D.J. Drucker, Biological determinants of intestinotrophic properties of GLP-2 in vivo. *Am J Physiol*, 1997. **272**(3 Pt 1): p. G662-8.
80. Tsai, C.H., et al., Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol*, 1997. **273**(1 Pt 1): p. E77-84.
81. Kouris, G.J., et al., The effect of glucagon-like peptide 2 on intestinal permeability and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*, 2001. **181**(6): p. 571-5.
82. Chance, W.T., et al., Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol*, 1997. **273**(2 Pt 1): p. G559-63.
83. Wojdemann, M., et al., Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(7): p. 2513-7.
84. Brubaker, P.L., et al., Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol*, 1997. **272**(6 Pt 1): p. E1050-8.
85. Hoosein, N.M. and R.S. Gurd, Human glucagon-like peptides 1 and 2 activate rat brain adenylate cyclase. *FEBS Lett*, 1984. **178**(1): p. 83-6.

86. Lovshin, J., et al., Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. *J Biol Chem*, 2001. **276**(24): p. 21489-99.
87. Yusta, B., et al., Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology*, 2000. **119**(3): p. 744-55.
88. Bulut, K., et al., Glucagon-like peptide 2 improves intestinal wound healing through induction of epithelial cell migration in vitro-evidence for a TGF- β -mediated effect. *Regul Pept*, 2004. **121**(1-3): p. 137-43.
89. Kim, K.A., et al., Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium. *Science*, 2005. **309**(5738): p. 1256-9.
90. Yusta, B., R.P. Boushey, and D.J. Drucker, The glucagon-like peptide-2 receptor mediates direct inhibition of cellular apoptosis via a cAMP-dependent protein kinase-independent pathway. *J Biol Chem*, 2000. **275**(45): p. 35345-52.
91. Burrin, D.G., et al., Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. *Endocrinology*, 2005. **146**(1): p. 22-32.
92. Lovshin, J., et al., Ontogeny of the glucagon-like peptide-2 receptor axis in the developing rat intestine. *Endocrinology*, 2000. **141**(11): p. 4194-201.
93. Bjerknes, M. and H. Cheng, Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(22): p. 12497-502.
94. Rountree, D.B., et al., Nutrient-independent increases in proglucagon and ornithine decarboxylase messenger RNAs after jejunoileal resection. *Gastroenterology*, 1992. **103**(2): p. 462-8.
95. Scott, R.B., et al., GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol*, 1998. **275**(5 Pt 1): p. G911-21.
96. Drucker, D.J., et al., Human [Gly²]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis. *Am J Physiol*, 1999. **276**(1 Pt 1): p. G79-91.
97. Boushey, R.P., B. Yusta, and D.J. Drucker, Glucagon-like peptide 2 decreases mortality and reduces the severity of indomethacin-induced murine enteritis. *Am J Physiol*, 1999. **277**(5 Pt 1): p. E937-47.
98. Prasad, R., K. Alavi, and M.Z. Schwartz, Glucagonlike peptide-2 analogue enhances intestinal mucosal mass after ischemia and reperfusion. *J Pediatr Surg*, 2000. **35**(2): p. 357-9.

99. Tavakkolizadeh, A., et al., eds. Glucagon-like peptide 2: a new treatment for chemotherapy-induced enteritis. *J Surg Res*. Vol. 91. 2000. 77-82.
100. Boushey, R.P., B. Yusta, and D.J. Drucker, Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res*, 2001. **61**(2): p. 687-93.
101. Drucker, D.J., et al., Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Nat Biotechnol*, 1997. **15**(7): p. 673-7.
102. Schmidt, P.T., et al., Tissue levels and post-prandial secretion of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide-2, in controls and inflammatory bowel disease: comparison with peptide YY. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **17**(2): p. 207-12.
103. Thulesen, J., et al., Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) accelerates the growth of colonic neoplasms in mice. *Gut*, 2004. **53**(8): p. 1145-50.
104. Masur, K., et al., DPPIV inhibitors extend GLP-2 mediated tumour promoting effects on intestinal cancer cells. *Regul Pept*, 2006. **137**(3): p. 147-55.
105. Orskov, C., et al., GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. *Regul Pept*, 2005. **124**(1-3): p. 105-12.
106. Topalak,Ö., et al., Kolorektal tümör gelişiminde insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptör sunumunun rolü, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003; 2(1):1-6
107. Diaz-Rubo,E., et al., Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Colon Cancer, *New trends in Cancer for the 21 st Century*, 2006; 251-275
108. Demirelli, F., et al., Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi ve Monoklonal Antikorlar, *ANKEM dergisi* 2005; 19 (ek 2):123-125
109. Baykal,Y., et al., Aspirin ve Kolon Kanseri ,*T Klin J Med Sci* 1997, 17:19-22.
110. Friedman, S., Mc Quaid,K., *Current Gastroenterology* 2007; 412

