



ARAŞTIRMA YAZISI

KOLO-REKTAL KANSERLERDE VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEBF) EKSPRESYONUNUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Deniz Durak¹, Asım Cingi¹, Manuk Manukyan¹, Handan Kaya², Ahmet Özdemir Aktan¹, Cumhuriyet Yeğen¹
¹Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye ²Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Adjuvan tedaviden fayda görebilecek kolorektal kanserli hastaları seçebilmek için histopatolojik evrelemeye ek olarak yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kolorektal kanserlerde ise anjiogenezin prognoz üzerine etkisi halen tartışmalıdır.

Yöntem: Modifiye-Astler-Coller Evre A-B olarak histopatolojik tanı almış 119 hasta belirlenmiş ve düzenli takipleri olan, 41 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 16 tanesinde lokal rekürrens veya uzak metastaz tespit edilmiştir. VEBF ekspresyonu anti-rabbit immunoglobulin boyaması yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: VEBF ekspresyonu negatif olan grupta 5 yıllık yaşam %83.33, VEBF ekspresyonu pozitif olan grupta ise 5 yıllık yaşam %82.13 olarak bulunmuştur. VEBF ekspresyonu ile tümör yerleşimi, tümör derecesi, pT evresi, angio-nöral-lenfatik invazyon, lokal nüks ve uzak metastaz ve 5 yıllık sağ kalım arasında anlamlı bir bağlantı tespit edilememiştir. Ancak kitle dışı klinik bulgular ile başvuran hastalarda, sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0.003).

Sonuç: Bu çalışma sonucuna göre evre A-B kolo-rektal kanserlerde immünohistokimyasal yöntemle anjiogenez belirlenmesinin prognostik önemi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenez, Vasküler endotelial büyüme faktörü, Kolon kanseri

THE EFFECT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) EXPRESSION ON PROGNOSIS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA

ABSTRACT

Objective: In patients with stages A-B colorectal carcinoma there is still low but potential risk of local recurrence and metastatic disease to some extent after colorectal resection for curative intent. So new prognostic markers are necessary to select the patients with colorectal cancer, who may have benefit from the adjuvant therapies

Methods: Among 119 patients, classified as stage A or B₁₋₂ according to modified Astler-Coller, 41 patients with regular follow-up were selected for this study. 16 of whom had local recurrences or distant metastases. VEGF expressions were detected with biotinized anti-rabbit immunoglobulin staining.

Results: No statistical survival benefit was found between VEGF positive and negative groups; 82.13% and 83.33% respectively. Also no association between VEGF expression and tumor localization, clinical presentation, depth of tumor invasion, tumor grade, angio-neural-lymphatic invasion, local recurrences or distant metastases and survival were detected.

Conclusion: As a conclusion of this study, no prognostic significance of immunohistochemically detected tumoral angiogenesis in stage A or B colorectal carcinoma was proven.

Keywords: Angiogenesis, Vascular endothelial growth factor, Colon cancer

GİRİŞ

Kolorektal kanserler batı toplumlarında nüfusun ortalama %6'sını etkilemektedir¹. En etkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olan bu hastalarda yapılan histo-patolojik evreleme, Dukes' sınıflaması ve çeşitlemeleri, hala en değerli prognostik kriter olarak kabul edilmektedir²⁻⁴. Lokal nüks ya da uzak metastaz oranları Evre A'da %5-10, Evre B'de %20-30, Evre C'de ise %40-70 arasında değişmektedir⁵. Kolon

tümörlerinde Evre A ve B₁, B₂, B₃; rektal tümörlerde ise Evre A ve B₁ hastalarda uygulanan adjuvan tedavinin yan etkilerinin yüksek olması, adjuvan tedavi sonrası lokal nüks, veya uzak metastaz ya da ölüm oranlarında, adjuvan tedavi alanlara oranla ek fayda tesbit edilmemesi nedeniyle, cerrahi rezeksiyon önerilen tek tedavi yöntemidir⁵. Bu evrelerde olup adjuvan tedaviden fayda görebilecek alt grupları seçebilmek için yeni

Corresponding author:

Prof. Dr. Cumhuriyet Yeğen,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi,

Marmara Üniversitesi Hastahanesi Altunizade, İstanbul, Türkiye

E-mail: yeegen@superonline.com

Marmara Medical Journal 2005;18(2);53-58



prognostik değişken arayışları gündeme gelmiştir. İlk kez Folkman tarafından tümör angiogenezini durdurmanın kanser tedavisinde bir seçenek olabileceği görüşünün savunulmasını takiben birçok kanser tipinde tümör damarlanması prognostik parametrelerden biri olarak kabul edilmiştir^{6,7}. Saclarides tarafından 1994'te yapılan ilk prognostik çalışmayı takiben birçok araştırmacı anjiogenezin kolorektal kanserler üzerine negatif prognostik etkisi olduğunu iddia etmişlerdir⁸⁻¹². Aynı zamanda anjiogenezle lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır^{3,13}. Anti-anjiogenik tedavi çeşitli kanser türlerinde kullanılmaya başlanmış olsa da kolorektal kanserlerde anjiogenezin prognoz üzerine etkisi halen tartışmalıdır¹⁴.

Bu rektospektif klinik araştırmada, kolorektal kanser nedeniyle opere edilen Modifiye Astler-Coller Evre A ve B₁₋₂ hastalarda immünohistokimyasal yöntemle tesbit edilen anjiogenezin prognoz üzerine etkisinin olup olmadığını araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Genel Cerrahi Servisinde Ocak 1986-Ocak 1999 tarihleri arasında ameliyat edilen 534 hastadan, Modifiye Astler-Coller Evre A-B olarak histopatolojik tanı almış 119 hasta belirlendi ve düzenli takipleri olan 41 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak kolon kanserleri için Evre A, B1, B2, rektum kanserleri için Evre A, B1 olması, adjuvan, neo-adjuvan tedavi almamış olması ve düzenli izlemlerinin olması belirlenmiştir. Takiplerde karsino embriyonik antijen yükselmesi olan, kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve PA akciğer grafisinde kitle ya da şüpheli lezyon tespit edilen olgularda ileri tetkikler yapılmıştır.

Lokal nüks ya da uzak metastazı olan 16 hastanın ve hastaliksız olarak sağ olan 25 hastanın en kısa 6 ay, en uzun 144 aylık takipleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tümör alanlarının hematoxilen-eozin kesitleri yeniden değerlendirildi. Her bir olgu için histomorfolojik olarak tümör differansiasyonunu en iyi temsil eden, nekroz içermeyen, doku fiksasyon ve takip sorunu olmayan, morfolojinin en iyi korunmuş

olduğu kesite ait parafin blok çalışma için seçildi. Seçilen parafin bloklardan 5µ kalınlığında hazırlanan kesitlere immünohistokimya uygulandı.

İmmünohistokimya Yöntemi

Rutin formol-parafin takibinden geçmiş dokuların parafin bloklarından 3-amino propyl ethoxysilane (APES) ile kaplı lamlara 5mm kalınlığında kesitler alındı. StrABC indirekt immünohistokimya uygulanacak kesitler 37 °C etüvde bir gece boyunca deparafinize edildi. Hidrate edilen kesitlerin metil alkolde taze hazırlanan %3 H₂ O₂ çözeltisi ile 20 dakika sürede endojen peroksidaz aktivitesi baskılandı. 10mMol pH 8 EDTA çözeltisi ile antijen retrieval işlemi; mikrodalga fırında 15 dakika süre ile uygulandı. 15 dakika soğumaya bırakılan preparatlar distile su ile yıkanarak pH 7.6 olan Tris Buffer Saline (TBS) çözeltisine alındı. TBS'de hazırlanan %5 Bovine Serum Albumine Fraction V ile oda ısısında 15 dakika protein blokajı uygulanan kesitlere anti rabbit VEBF (Bio Genex, san Ramon CA, USA) 30 dakika oda ısısında uygulandı. Biotinlenmiş anti-rabbit immünglobulin oda ısısında 20 dakika süre ile uygulandı. 20 dakika süre ile oda ısısında peroksidaz konjuge streptavidin uygulanan kesitlerin görüntülenmesi DAB ile sağlandı, zemin boyaması için Mayer Haematoxyline kullanıldı. Dehidrate edilen kesitler nonaqueous kapama maddesi ile kapatıldı. Çalışmada yöntemin kontrolü için pozitif kontrol olarak memenin infiltratif duktal karsinom tanısı almış olan bir olgu yanısıra kolon adenokarsinomu kullanılmıştır. Negatif kontrol için ise aynı olgulardan hazırlanan seri kesitlere primer antikor yerine Bovine serum Albumine (BSA) damlatılmıştır.

İmmünohistokimya sonuçlarının değerlendirilmesi

Herbir olguya ait kesitte neovaskülarizasyonun ve VEBF ekspresyonunun en yoğun olduğu alan (hot spot) saptandı. Hot spot alanlarında VEBF ile vasküler endotel hücrelerindeki intrasitoplazmik ekspresyonun şiddetine ve dağılımına (fokal ve/veya diffüz) göre derecelendirme yapıldı.

0: VEBF ile immunreaktivitenin olmaması

1: VEBF ile çok zayıf seyrek endotel hücresinde immunreaktivite varlığı

2: VEBF ile orta derecede fokal immünekspresyon

3: VEBF ile kuvvetli derecede diffüz immünekspresyon

Histopatolojik değerlendirmeler sırasında patoloğ hastaların izlem sonuçlarından habersiz



bırakılmıştır.

VEBF ile diğer değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin analizlerinde tek değişkenli analizler (chi-kare ve bağımsız gruplar için t-testi) yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. VEBF ile gruplar arasında sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapılmış, her iki gruptaki sağ kalım olasılıkları log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 41 hasta içinde 19 erkek hastanın onikisinde ve 22 kadın hastanın onbirinde VEBF (+) olarak bulunmuştur. VEBF (-) olan grubun (18 hasta) yaş ortalaması 65.6 ± 10.6 , VEBF (+) olan grubun (23 hasta) yaş ortalaması 62.8 ± 10.2 olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve yaşla VEBF ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tümör yerleşimi: (Tablo I) Chi-kare testi sonucunda VEBF ekspresyonu ile tümör yerleşimi arasında da anlamlı bir bağlantı tespit edilememiştir.

Tümörün klinik bulguları: 33 hastada kanser ilk klinik bulgu olarak kitle ya da kanama (masif olmayan) ile tespit edilmiş ve 17 hastada VEBF (+) bulunmuş, 16 hastada ise VEBF (-) olarak tespit edilmiştir. Kitle yada kanama dışı klinik bulgular ile baş vuran 8 hastadan altısında VEBF (+) olarak bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak kitle harici tümör bulguları ile VEBF arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Lokal nüks ya da metastaz gelişmiş olan toplam 16 hastadan beşinin bu 8 hastanın oluşturduğu gruptan olmasına rağmen kitle harici klinik bulgular ile lokal nüks arasında da istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak sağ kalım ile tümörün klinik bulguları karşılaştırıldığında ölen 8 hastanın beşinin bu gruptan olduğu ve sağ kalımla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p=0.003$).

Tümör invazyon derinliği ile VEBF ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında: (Tablo II) Fisher's Exact test kullanılarak yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tümör derecesi (grade): (Tablo III). Pearson chi-kare testi ile tümör derecesi ile VEBF ekspresyonu arasında anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir.

Anjio-nöral-lenfatik invazyon varlığı 35 hastada incelenmiştir. Tümörde anjio invazyon tespit edilmeyen 32 hastanın 17 sinde VEBF (+) iken anjio invazyon (+) olan 3 hastanın ikisinde VEBF (+) olarak bulunmuştur. Çalışmada nöral invazyon 3 hastada görülmüş ve bunların ikisinde VEBF (+) olarak bulunmuştur. Nöral invazyon tesbit edilmeyen 32 hastanın 17 sinde VEBF (+) olarak bulunmuştur. Tümörde lenfatik invazyon tespit edilmemiş 28 hastanın 17 sinde VEBF (+), lenfatik invazyonu olan 7 hastanın dördünde VEBF (-) bulunmuştur. VEBF ekspresyonu ile anjio invazyon, nöral invazyon ve lenfatik invazyon arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmemiştir.

VEBF ile lokal nüks ve uzak metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde 41 hastanın 25 inin hastaliksiz olarak sağlıklı olduğu, 16 hastada ise lokal nüks veya metastaz ortaya çıktığı görülmüştür (Tablo IV). VEBF ile nüks ya da metastaz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tablo I. Tümör yerleşimi ve VEBF ilişkisi

	Rektum	Sol Kolon	Sağ Kolon	Toplam
VEBF (+)	6	11	6	23
VEBF (-)	6	10	2	18

Tablo II. pT evresi ile VEBF ekspresyonu dağılımı.

	T1	T2	T3	T4	Toplam
VEBF(+)	1	10	12	-	23
VEBF(-)	1	6	10	1	18

**Tablo III.** Tümör derecesi ve VEBF ekspresyonu dağılımı.

	derece 1	derece 2	derece 3	Toplam
VEBF(-)	2	13	3	18
VEBF(+)	2	21	-	23

Tablo IV. Lokal nüks, metastaz ile VEBF ilişkisi

	Sağlıklı	Lokal Nüks, Metastaz	Toplam
VEBF (+)	14	9	23
VEBF (-)	11	7	18

Çalışmaya alınan VEBF (+) 23 hastanın ortalama 71.6 ± 40 aylık takipleri sırasında 4 hasta ölmüş, VEBF ekspresyonu negatif olarak tesbit edilen 18 hastanın ortalama 71.5 ± 37 aylık takipleri sırasında 4 hasta ölmüştür. Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapıldığında VEBF ekspresyonu negatif olan grupta 5-yıllık sağ kalım % 83.33, VEBF ekspresyonu pozitif olan grupta ise 5 yıllık sağ kalım %82,13 olarak bulunmuştur. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VEBF (+) olan grupta 85.aydan sonra sağ kalım süresi daha uzun gözükmektedir. Bu oranlar VEBF(-) grupta %71.43, VEBF(+) grupta %82.13 olarak hesaplanmıştır. Log-rank testine göre 5 yıllık sağ kalım ile VEBF ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır .

Çalışmaya katılan hastaların ortalama olarak 71.5 ± 38 aylık takipleri sırasında hayatta olan 33 hastanın ortalama 82.2 ± 32 aylık sağ kalım süresine karşılık, 8 hasta hastalıklarına bağlı nedenlerden ölmüşlerdir ve ortalama 27.6 ± 26 ay yaşamışlardır. En kısa takip süresi 6 ay olup bu hastada peritoneal karsinomatozis gelişmiş ve 6.ayda ölmüş, en uzun takip süresi ise 144.ayında tümüyle sağlıklı bir hastaya aittir.

Çalışmaya alınan hastaların lokal nüks ya da metastatik hasta olmaları ile tümör yerleşimi, klinik bulguları, tümör invazyon derinliği, tümörün derecesi, angioinvazyon, nöral invazyon ve lenfatik invazyon arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Sağ kalımla tümörün yerleşimi , tümörün derecesi, anjio invazyon, nöral invazyon , lenfatik invazyon, ve tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı tespit edilmemiştir.

Tümör perforasyonuna bağlı karın içi apse kliniği ile gelen 3 hastadan biri, kolon tıkanıklığı ile opere edilen 3 hastadan ikisi ve kolon dışı organ invazyonu olan 2 hastanın oluşturduğu kitle harici klinik bulguları olan 8 hastalık gruptan beş hasta takipleri sırasında ölmüştür. Sağ kalım ile tümörün kitle harici klinik bulguları arasında Pearson chi-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.003).

TARTIŞMA

Literatürde kolorektal kanserlerde anjiogenezin prognozla ilişkisi üzerinde henüz görüş birliğine varılamamıştır. Bu konu üzerinde anjiogenezin prognozu olumlu yönde veya olumsuz yönde etkilediğini bildiren çalışmalar vardır^{8,12,15}. Ayrıca anjiogenezin tümör boyutuyla, tümörün evresiyle, metastaz oluşumuyla ilgili olabileceğini ancak prognoza yönelik Dukes' sınıflamasından daha fazla bilgi vermediği görüşü de ortaya atılmıştır^{13,16,17}. Bizim çalışmamız da kolorektal kanser nedeniyle yalnızca cerrahi tedavi uygulanan hastalar arasında VEBF ekspresyonu ile prognoz arasında ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Bu çalışmaya alınan hastaların izlemlerinde 16 hastada lokal nüks ya da uzak metastaz tesbit edildi, 25 hasta ise hastaliksiz olarak sağlıklıydı. Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet ve yaş ortalaması ile VEBF ekspresyonu arasında bağlantı gösterilememiştir. Genç kolorektal kanserli hastalarda anjiogenez, c-erb-2 ve TGF- β reseptörünün immünohistokimyasal yöntemle araştırıldığı bir çalışmada bu faktörlerin genç hastalarda prognostik öneminin olmadığını bildirmiştir¹⁸. Diğer araştırmacılar da kolorektal kanserlerde tümörün ortaya çıkış yaşı ile VEBF



ekspresyonu arasında bağlantı bulamamıştır^{10,13,16,17}. Tümör yerleşimi ile VEBF ilişkisine bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir. T3N0 hastalarda, immünohistokimyasal yöntemle kantitatif olarak mikro damarlanmanın ölçüldüğü bir çalışma sonucunda, çekum ve çıkan kolon tümörlerinde VEBF ekspresyonunun daha fazla olduğu ve bu hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğunu bildirmiştir¹⁵. Yine de mikrodamarlanmanın T3N0 hastalarda yaşam süresi tahmini açısından güvenilir bir kriter olmadığı yorumunu da eklemiştir. "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project- " dahilinde toplanmış klinik verilerden inen kolon yerleşimli tümörlerin en iyi prognoza sahip iken rektosigmoid ve rektum yerleşimli tümörler en kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir¹⁹. Bunun yanında 26 Dukes' B kolorektal kanserli hastada splenik fleksura proksimalinde yerleşmiş tümörlerin sağ kalım oranlarının daha iyi olduğunu bildirilmiştir²⁰. Çalışmamızda tümör yerleşimi sağ kolon (çekum-çıkan kolon-transvers kolon), sol kolon (inen kolon-sigmoid-rekto-sigmoid) ve rektum olarak ayrılmış olmasına ve sayıca küçük bir grup olmasına rağmen, 41 hastanın tümör yerleşimine göre lokal nüks, uzak metastaz ile ve tümör yerleşimi ile sağ kalım arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak bu çalışma yalnızca evre A-B hastaları kapsamaktadır ve rektum ve rektosigmoid tümörlerin sol kolon tümörlerine dahil edilmiş olması sonuçları etkilemiş olabilir. "Gastrointestinal Study Group" tarafından yapılan metaanalizde da tümör yerleşiminin prognoz üzerine etkisi önemsiz olarak bulunmuştur²¹.

Çalışmamızda tümör derecesi ile VEBF arasında ve yine derece ile lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında da ilişki tespit edilememiştir. Ancak derecenin değerlendirilmesinde farklı sınıflamalar kullanılmaktadır ve multivaryant analizler yüksek dereceli tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir⁴.

Çalıştığımız hasta grubunda anjiogenezle tümör derinliği (pT) arasında bir ilişki gösterilememiştir. Tümör invazyon derinliği ile anjiogenez arasında bağlantı bulamazken, derinlik arttıkça anjiogenezin arttığını bildiren çalışmalar da vardır^{8,10,13,16}. pT evresi ile lokal rekürrens, metastaz gelişimi ve sağ kalım arasında bu çalışmada ilişki bulamamıza rağmen rezeksiyon spesimenlerinde tümörün derinliğinin prognoz üzerine etkileri, Campton ve arkadaşlarına göre, bölgesel lenf nodlarından bağımsız olmak üzere, perimuskülar invazyon varsa (pT3), ve tümör muskularis propriadan 5 mm'den daha derinde ise kötü

prognoz belirleyicidir⁴.

Çalışmada anjio-nöral-lenfatik invazyonla VEBF ekspresyonu ve sağ kalım arasında ilişki gösterilememiştir. Lenfovasküler invazyonla anjiogenez arasında bağlantı olmadığını belirtmiştir^{10,15}. Anjio-nöral-lenfatik invazyon ile lokal nüks, metastaz ve sağ kalım arasındaki ilişkiye bakıldığında perinöral ve vasküler invazyonun nüks ve sağ kalım üzerine negatif etkileri bulunmuştur^{22,23}. Klinik bulgular ile VEBF arasındaki ilişkiye bakıldığında kitle dışı klinikle başvuran sekiz hastanın altısında VEBF (+) olarak tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak bir ilişki gösterilememiştir. Bu grupta ki 8 hastanın beşinde takipleri sırasında lokal nüks, uzak metastaz gelişimi görülmüş ancak istatistiksel olarak aralarında ilişki tespit edilmemiştir. Ancak Burdy ve arkadaşları kolon tıkanıklığı ve kolon dışı organ invazyonunu, lokal nüks açısından anlamlı birer risk faktörü olarak bulmuşlardır⁵.

Sağ kalımla klinik bulgular incelendiğinde ise bu sekiz hastanın beşinin hastalıklarına bağlı olarak öldüğü görülmüştür ve aradaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Kitle dışı klinik bulgularla gelen sekiz hastanın arasından lokal nüks, uzak metastaz tespit edilen 5 hastanın tamamının öldüğü görülmektedir. Çalışmamızda ki bu grup hastaların hepsinin pT evreleri T3 ya da T4'tür. Ancak çalışmada pT evreleriyle lokal nüks, uzak metastaz gelişimi veya sağ kalım arasında ilişki tespit edilmemişken kitle dışı klinik tablo ile gelen T3 ve T4 hastalardan beşinin ölmesi dikkat çekicidir.

Çalışmamızda birincil amaç kolorektal kanserlerde VEBF ekspresyonunu gösterebilmek, ve eğer VEBF ekspresyonu varsa bunun prognoz açısından değerli olup olmadığını belirlemektir. Ancak VEBF ekspresyonu ile tümör derecesi, pT evresi, anjio-nöral-lenfatik invazyon, lokal nüks, uzak metastaz ve yaşam süresi arasında bağlantı gösterilememiştir. Kolorektal kanserlerde immünohistokimyasal yöntemle VEBF incelenmesinin bu çalışma sonuçlarına göre klinik seyir, tedavi şekli ve prognoz üzerine etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında bu konu üzerinde görüş birliği olmadığı ortadadır. Kolorektal kanserli hastalarda bilinebilen risk faktörlerine ek olarak kullanılacak yeni prognostik faktörlerin belirlenmesine ve hastaların tedavilerini planlarken hangi alt grupların cerrahi sonrası ek tedaviye gereksinim gösterdiğini ortaya çıkarabilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Haier J, Nasralla M, Nicolson GL. Cell surface molecules and their prognostic values in assessing colorectal carcinomas. *Ann Surg* 2000; 231: 11-24.
2. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Shackelford's surgery of the alimentary tract. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:124-139.
3. Andre T, Kotelevets L, Vaillant JC, et al. Vegf, Vegf-B, Vegf-C and their receptors KDR, FLT-1 and FLT-4 during the neoplastic progression of human colonic mucosa. *Int J Cancer* 2000; 86: 174-181.
4. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1016-1025.
5. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1682-688.
6. Folkman J. Tumor angiogenesis Therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971;285:1182-1186.
7. Güllüoğlu M, Dizdaroğlu F. Tümör angiogenezi, *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16:279-290.
8. Saclarides TJ, Speziale NJ, Drab E, Szeluga DJ, Rubin DB. Tumor angiogenesis and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:921-926.
9. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, Speziale NJ, Drab EA, Rubin DB. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node negative colon cancer. *Ann Surg* 1995; 222:695-699.
10. Ishigami SI, Arai S, Furutani M, et al. Predictive value of VEGF in metastases and poor prognosis of human colorectal cancer. *Brit J Cancer* 1998; 78:1379-1384.
11. Cascinu S, Staccioli MP, Gasparini G, et al. Expression of VEGF can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2803-2807.
12. Oh-e H, Tanaka S, Kitadai Y, Shimamoto F, Yoshihara M, Haruma K. Angiogenesis at the site of deepest penetration predicts lymph node metastasis of submucosal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1229-1236.
13. Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of VEGF expression in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36:748-753.
14. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-VEGF in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 843-850.
15. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1998;109: 733-737.
16. Tokunaga T, Oshika Y, Abe Y, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis and poor prognosis in colon cancer. *Brit J Cancer* 1998;77:998-1002.
17. Konno H, Tanaka T, Baba M, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor in colon cancer. *Eur Surg Res* 1998; 30:273-278.
18. Langlois N, Walker LG, Smith I, Skinner L, Eremin O, Heys SD. Expression of growth factor receptors is not a prognostic indicator in young patients with colo-rectal cancer. *J Roy Coll Surg Edin* 1997; 42:98-101.
19. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198:743-752.
20. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, et al. Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 2001;44:364-373.
21. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators in colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57:1866-1870.
22. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node negative colon cancer. *Arch Surg* 1997;132: 541-546.
23. Engel CJ, Bennett ST, Chambers AF, Doig GS, Kerkvliet N, O'Malley FP. Tumor angiogenesis predicts recurrence in invasive colorectal cancer when controlled for Dukes staging. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1260-1265.