

Kolorektal tümör gelişiminde insülin benzeri büyüme Faktörü-1 reseptör sunumunun rolü*

The Role of Expression of Insulin-like Growth Factor-I Receptor in Tumorigenesis of Human Colorectal Cancer*

Ömer TOPALAK¹, Önder ÇOLAKOĞLU¹, Esra ÖZKARA², Cem TERZİ³, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ¹, Kazım TIRPAN⁴, Özgül SAĞOL², Selman SÖKMEN³, Mehmet FÜZÜN³, İlkyay ŞİMŞEK¹

İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², Cerrahi Anabilim Dalı³, Halk Sağlığı ve Bioistatistik Anabilim Dalı⁴, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Giriş ve Amaç: Yakın dönemde insan ve hayvan çalışmalarındaki bulgular, hücre transformasyonu ve tümörögenezisde, insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-IR) sisteminin aktive olmasının kritik rolü olduğunu düşündürmektedir. İnsan ve farede, neoplastik intestinal hücrelerde IGF-I ve IGF-IR ekspresyonu gösterilmekle birlikte, normal kolonik mukozadan adenom, karsinom ve metastaza ilerleme sırasında IGF-IR ekspresyonunun modülasyonu yeterince değerlendirilmemiştir. **Gereç ve yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 71 kolorektal kanser, 31 adenom ve 35 normal mukozada, formalinle fikse edilmiş parafin bloklarda saklanan dokularda, immünohistokimyasal yöntemle IGF-IRb(H-60) (1/100, Santa Cruz Biotechologen, SC-9038 Inc.U.S) ekspresyonu incelenmiş ve olguların klinik özellikleri, sağ kalımları, IGF-IR ekspresyonu ile olan ilişkileri araştırılmıştır. **Bulgular:** Kanserli olgularda %92 (65/71), adenomlu olgularda %71(22/31) oranında IGF-IR pozitifliği bulunurken, normal mukozalı olguların hiçbirinde (%0) IGF-IR pozitifliğiyle karşılaşılmadı. IGF-IR ekspresyonu, şiddet ve yaygınlık açısından semikantitatif bir yöntemle değerlendirildiğinde kanserli dokularda adenomlu dokulara göre daha yüksek IGF-IR ekspresyonuyla karşılaşıldı (p:0.000). Ayrıca kanserli olgular erken evre (evre I ve II) ve geç evre (evre III ve IV) olarak karşılaştırıldığında ileri evrelerde IGF-IR ekspresyonu anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p:0.037). **Sonuç:** Bulgularımız kolorektal tümörögenezde normal mukozadan adenom, karsinom ve metastaz gelişiminde IGF-IR ekspresyonunun önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü, kolorektal kanser, adenom.

Background and aim: Recent human and animal study findings have indicated that insulin-like growth factor I and its receptor (IGF-I/ IGF-IR) system activation play a critical role in cell transformation and Tumorigenesis. Although IGF-I and IGF-IR expression have been shown in neoplastic intestinal cells of humans and rats, the modulation of IGF-IR expression during progression of normal colonic mucosa to adenoma, carcinoma and metastasis has not yet been investigated sufficiently. **Material and methods:** In this retrospective study, we studied the expression of IGF-IR in 35 normal colonic mucosa, 31 colonic adenomas and 71 colorectal adenocarcinomas. Formalin-fixed, paraffin-embedded tissues of each patient were immunostained using streptavidin-biotin-peroxidase method. An anti-IGF-IR b(H-60) rabbit polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechologen, SC-9038 Inc. U.S; dilution 1/100) was used. **Results:** IGF-IR positivity rates were 92 % (65/71) in the colorectal cancer patients, 71 % (22/31) among those with adenoma and 0 % among the normal mucosa specimens. When the intensity of the stain was semiquantitatively evaluated, strong IGF-IR positivity was identified in colorectal cancer patients compared to adenomas (p=0.000). In colorectal cancer patients, strong IGF-IR positivity was also significantly related with higher-stage tumors (p=0.037). **Conclusion:** Our findings suggested that IGF-IR expression may have an important role during the progression of normal mucosa to colorectal adenoma and adenocarcinoma.

Key words: Insulin-like growth factor-I receptor, colorectal cancer, adenoma.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler değişik coğrafik topluluklar arasında farklı sıklıkta görülen önemli bir onkolojik sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1). Türkiye genelini yansıtan epidemiyolojik çalışmalar olmamasına rağmen, Kanser İzlem ve Denetim Merkezi'nin, 1992-1999 yılları arasında İz-

mir'in tüm hastanelerinin taranmasıyla elde edilen verilerinde, kolorektal kanserlerin gastrointestinal kanserler (25.790 olgu) içinde %40 sıklıkla birinci sırada; en sık görülen kanserler arasında ise cinse göre dağılımda, erkekler arasında dördüncü, kadınlar arasında beşinci sırada olduğu bildirilmiştir (2).

*Bu çalışma 18. Ulusal Gastroenteroloji Haftasında sunulmuştur (2001, Antalya).

Bu sık görülen kanserde, çevresel ve genetik faktörler risk faktörleri olarak suçlanmasına karşın etiopatogenez hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Kolonik neoplazilerin, normal kolon epitelinde bir seri moleküler olayda ortaya çıkan değişikliklerden geliştiği düşünülmektedir. Hüresel onkogenler, büyüme faktörleri ve reseptörler, kolorektal kanserin gelişimi ve büyümesinin düzenlenmesinde rol almakla suçlanmaktadır (3-6). Bunların arasında insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) ve onun reseptörünün(IGF-1R), mitogenez (7-9) ve tümörögenizde (10-14) anahtar rol aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, kolorektal karsinogenezde IGF-IR ekspresyonunun rolünü değerlendirmek için, normal mukozadan adenoma, karsinoma ve metastaza geçiş sırasında hücrelerden eksprese edilen IGF-1R modülasyonunun değerlendirilmesi ve ayrıca malignite gelişmiş olgularda, tümör hücrelerinde eksprese edilen IGF-1R düzeyleriyle tümör evresi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Kolorektal Cerrahi Birimi), Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Onkoloji Bilim Dalı'nda düzenli izlemi olan hastaların verileri ve Patoloji Anabilim Dalı arşivinde kayıtlı biyopsi veya ameliyat materyalleri kullanılmıştır. Bu çalışmaya, 1988-1995 yılları arasında opere edilip izleme alınan, izlem kayıtları eksiksiz olan 71 kolorektal kanser hastası ve 1999-2000 tarihleri arasında histolojik olarak adenomatöz polip tanısı almış 31 hasta dahil edilmiştir. Normal mukoza incelemesi tümör içermeyen alanda 35 olguda yapılmıştır.

Bu olgulara ait formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülü olarak saklanmış olan dokular, IGF-IR tayininde kullanılmıştır.

Çalışmaya kolorektal kanser tanılı 44'ü erkek, 27'si kadın toplam 71, adenomatöz polip tanılı 23'ü erkek, 8'i kadın toplam 31 hasta alınmıştır. Kolorektal kanserler için ortalama yaş 59 (en düşük 28, en yüksek 85), adenomlar için ortalama yaş 58 (en düşük 36, en yüksek 82) bulunmuştur. Kolorektal kanser ve adenomatöz polip olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmamıştır.

İmmünohistokimyasal boyama; parafin bloklar-

dan Poly-L-lysin ile kaplı lamalar üzerine alınan 5µ'luk kesitlere, IGF-IR β(H-60) (1/100, Santa Cruz Biotechologen, SC-9038 Inc.U.S) proteinine karşı geliştirilmiş primer monoklonal antikor kullanılarak Streptavidin-biotin immünoperoksidaz yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Uygulamanın aşamaları aşağıda özetlenmiştir.

Kesitler, ksilolde 20 dakika bekletilerek deparafinize edildikten sonra %96'lık alkolden başlayarak %70'lik alkole dek alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi. Kesitler pH'sı 7,2 olan TRIS (Hydroxymethyl-amino methan) solüsyonunda 5 dakika yıkandıktan sonra, antijen açığa çıkarımı için özel kaplar içinde mikrodalg fırında sitrik asid solüsyonu içinde 20 dakika süre ile kaynatıldı. Soğutulma işleminden sonra tekrar TRIS ile yıkandı ve kesitlerin çevresi sınırlayıcı kalem ile işaretlendi. Kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak 5 dakika bekletildi ve endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler tekrar TRIS ile yıkandı ve üzerlerine bloke edici (noimmün serum) (Zyned Histostatin-Plus, 01062420, California) solüsyonu damlatılarak 10 dakika bekletildi. TRIS ile tekrar yıkandıktan sonra üzerlerine IGF-IR b (H-60) SC-9038 (1/100, Santa Cruz) damlatılarak oda sıcaklığında 60 dakika bekletildi. Kesitler TRIS solüsyonunda 5 dakika yıkandıktan sonra üzerlerine bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatıldı ve 10 dakika bekletildikten sonra tekrar TRIS solüsyonunda 5 dakika yıkandı. En son olarak streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dakika bekletildi. TRIS solüsyonunda 5 dakika yıkandı ve zıt boyama sağlamak için Mayer's hematoksilen de 5 dakika süreyle bekletildi. Çeşme suyunda yıkanan kesitler %70'lik etil alkolden %96'lık alkol ve izopropil alkole kadar yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilip şeffaflanma sağlamak amacı ile 20 dakika ksilolde bekletildikten sonra Entellan (Merck®) ile kapatıldı.

İHK yöntemle boyanan tüm preparatlar, hastaların klinik özellikleri ve izlem sonuçlarını bilmek için, Nikon E600 (Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak farklı zamanlarda iki patolog tarafından iki kez değerlendirildi. Olgularda immünohistokimyasal olarak uygulanan IGF-IR antikoruna için, pozitif kontrol olarak, önceden denenmiş ve pozitif olduğu bulunmuş kolon tümörü kesitleri kullanıldı.

Kesitlerde stoplazmik/sitoplazmik boyanma şiddeti ve yaygınlığı, ayrı ayrı 1-4 arasında derecelendirilerek skorlandı ve değerler her olgu için bir-

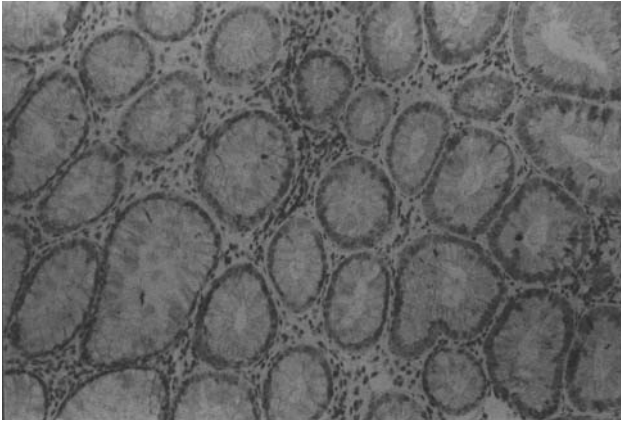
biri ile çarpılarak total skor elde edildi. Buna göre 1-4 toplam skora sahip olanlar derece I, 4-8 arası olanlar derece II, 9-16 arası olanlar derece III olarak değerlendirildi (15). IGF-IR yönünden boyanma saptanmayan negatif olgular derece "0" olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı bulgular için yüzdeler hesaplamalar, ortanca ve standart sapma kullanıldı. Analizlerde Chi-Square, T testi kullanıldı. Chi-Square analizinde tablo gözlemlerinde beklenen değerler 5'in altında çıktığı için gruplar birleştirme yoluna gidildi. Boyanma dereceleri için 0 ile 1 birleştirilerek düşük derece, 2 ile 3 birleştirilerek yüksek derece olarak iki grup oluşturuldu. Evre I ve II Erken evre, evre III ve IV Geç evre olarak alındı. Bu analizlerde "SPSS for Windows® 10.0" bilgisayar programından yararlanıldı.

BULGULAR

Kolorektal kanser grubunda tümör lokalizasyonu, 23 (%32) olguda rektum, 21 (%29) olguda sigmoid, 27 (%39) olguda kolonun diğer bölgele-ri şeklindeydi. Adenomatöz polip grubunda polipler; 17 (%54) olguda rektum, 12 (%38) olguda sigmoid, 1 (%4) olguda transvers kolon, 1 (%4) olguda çekum yerleşmişti. Histopatolojik olarak 20 (%64) olguda tübüler, 9 (%29) olguda tübülövilöz, 2 (%7) olguda villöz adenom bulundu. Tanı anında, kolorektal kanser grubunda 6 (%8) hasta evre I, 27 (%38) hasta evre II, 22 (%31) hasta evre III, 16 (%23) hasta evre IV olarak saptandı.



Resim 1. Normal kolon dokusunda IGF-1R yönünden negatif boyanma

İmmünohistokimyasal değerlendirme

Kontrol olarak kolorektal kanserli olguların kom-şu normal mukozaları alındı ve bunların hiçbirinde reseptör ekspresyonunu gösterecek boyanma gözlenmedi. Adenom grubunda 22 olguda (%71), adenokanser grubunda 65 (%92) olguda değişik derecelerde boyanma paterni saptandı (1).

Adenom grubunda 19 (%60) olguda düşük dereceli, 12 (%40) olguda yüksek dereceli boyanma izlenirken, adenokanser grubunda 14 (%20) olguda düşük dereceli, 57 (%80) olguda yüksek dereceli boyanma izlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olgularda tanıya göre IGF-1R ekspresyonun dağılımı

Tanı	IGF-1R Ekspresyonu	
	Düşük	Yüksek
Adenom (n:31)	19(%61)	12(%39)
Karsinom (n:71)	14(%20)	57(%80)

$X^2:17,04$ SD:1 $p:0,000$

Adenokanser olguları erken evre (evre I ve evre II) ve geç evre (evre III ve evre IV) olarak gruplanarak boyanma derecesi açısından karşılaştırıldıklarında erken evrede 10 (%30) olguda düşük dereceli, 23 (%70) olguda yüksek dereceli boyanma izlenirken, geç evrede 4 (%10) olguda düşük dereceli, 34 (%90) olguda yüksek dereceli boyanma izlendi. İleri evre olgularda daha fazla IGF-1R ekspresyonu olduğu saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$) (Tablo 2).

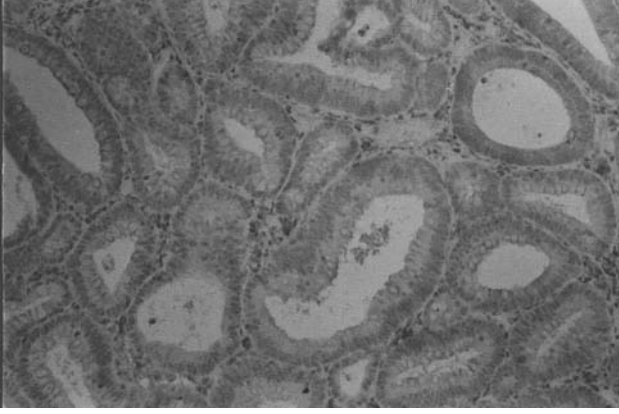
Tablo 2. Kanser evresine göre IGF-1R ekspresyonunun dağılımı

Evre	IGF-1R Ekspresyonu	
	Düşük	Yüksek
Erken(Evre I-II) n:33	10 (%30)	23 (%70)
Geç (Evre III-IV) n:38	4 (%11)	34 (%89)

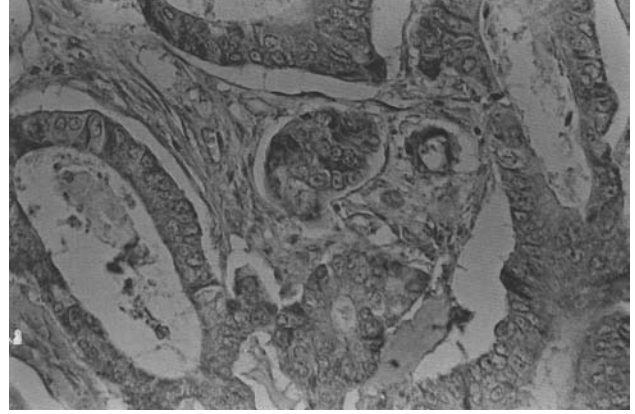
$X^2:4,36$ SD:1 $p:0,037$

TARTIŞMA

Yakın dönemde, invitro ve invivo çalışmalarda, pek çok hücre tipinin transforme olmuş fenotipinin başlatılması, devamlılığı ve hücre büyümesi için fonksiyonel IGF-1R'nün gerekliliği gösterilmiştir (8,9,13,14,16). Farelerde yapılan knock-out çalışmalar IGF-1R ve ligandlarının hücre büyümesi ve gelişmesindeki anahtar rolünü destekle-



Resim 2. Kolorektal adenom dokusunda IGF-1R yönünden pozitif boyanma



Resim 3. Kolorektal kanser dokusunda IGF-1R yönünden pozitif boyanma

miştir(13). Nude mice de IGF-1R overekspresyonunun mitogenez ve transformasyonu uyardığı, hücre büyümesi ve tümörün şekillenmesinde görev aldığı gösterilmiştir (14,16,17).

IGF-1R, tirozinkinaz aktivitesi gösteren hücresel membran reseptörü olup insanda normal intestinal epitelde kript-villus aksı boyunca distale doğru gittikçe azalan oranlarda saptanmıştır (18). Reseptör $\alpha_2\beta_2$ heterodimer yapısında olup, β subüniti transmembranöz yerleşim göstermektedir. IGF-I ön planda olmak üzere, IGF-II ve suprafizyolojik dozlarda insülinin reseptöre bağlanması sonucunda β subününün ATP bağlayıcı bölgesinin otofosforilasyonu ile tirozinkinaz aktivitesi oluşmakta ve proliferasyon ve transformasyon için gerekli olan transkripsiyon faktörleri aktiflenmektedir.

Akromegalik hastalarda kolon epitel hücrelerinde proliferasyonda artış olduğu buna bağlı kolorektal kanser ve adenom riskinin arttığı saptanmıştır (19-22). Jenkins ve arkadaşları 155 hasta ile en büyük akromegalik seriyi incelediklerinde 8 (%5) olguda kolon kanseri, 39 (%25) olguda tübülovillöz adenom saptamışlardır. Bu hastalarda serum IGF-I ve IGFBP-III düzeylerinde artış mevcuttur. Akromegalik hastalarda meme, hematolojik kanserler gibi diğer kanser türlerinde artış izlenirse de en sık saptanan bulgu artmış kolon kanseri ve adenom riskidir (19). Bu nedenle kolon kanseri ve adenom gelişiminde IGF-I/IGF-1R sisteminin rolü önem kazanmıştır.

Jing Ma ve arkadaşları 14916 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bazal serum örnekleri alınan olguları 14 yıl takip ettiklerinde 193 olguda

kolorektal kanser geliştiğini saptamışlar ve bu olguları yaş ve sigara içimi uyumlu 393 kontrol olgusuyla karşılaştırdıklarında artmış IGF-I düzeyine sahip olgularda kolorektal kanser gelişme riskini artmış olarak; yüksek IGFBP düzeyine sahip olgularda ise kolon kanseri gelişme riskini daha düşük oranda bulmuşlardır (23).

Benzer bir çalışmada, Giovannucci ve arkadaşları, 32.826 kadın olgunun bazal serumlarını almışlar ve 6 yıllık izlemde yeni tanı alan 79 kolorektal kanser, 107 erken dönem adenoma (1 cm den küçük ve tübüler histolojiye sahip), 90 intermediate/ileri stage adenoma (1 cm veya üzerinde tübülovillöz/villöz histolojiye sahip) olgusunu yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında yüksek plazma IGF-I düzeyli olgularda intermediate/ileri stage adenoma ve kanser gelişme riskini artmış olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada IGFBP-III düzeyi yüksek olgularda daha düşük oranlarda intermediate/ileri stage adenom ve kanser gelişme riski saptamışlardır. Ancak serum IGF-1 ve IGFBP-III düzeyleri ile erken dönem adenom gelişimi arasında ilişki bulmamışlardır. Bu bulgularla, kolon kanseri ve büyük ya da tübülovillöz adenom gelişiminde, yüksek serum IGF-I ve düşük serum IGFBP-III düzeylerinin bağımsız risk faktörleri oldukları öne sürmüştür (24).

Az sayıda olgu ile yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında 29 kolorektal kanser olgusunda serum IGF-I düzeyleri 159 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır (25). Bir başka küçük vaka-kontrol çalışmasında (23 olgu) dolaşan IGF-I düzeyleri kolorektal kanserde ilişkisiz bulunurken, yüksek IGF-II, IGFBP-II ve IGFBP-III düzeyleri ile ilişki saptanmıştır (26).

Kanserli hastalarda uzun süreli beslenme bozuklukları GH/IGF-I aksında bozulmaya neden olabileceği gibi ileri evre kanser olgularındaki serum IGF-I ve IGFBP-III düzeyleri karsinogenezin erken dönemlerini yansıtmayabilir.

Kolorektal karsinomlar da normal komşu mukozaya ile karşılaştırıldığında 10-50 kat artmış IGF-I ve IGF-II düzeyleri (27,28) ve IGF-IR overekspresyonu tanımlanmıştır (29,30). Tricoli ve arkadaşları normal kolon epitelinde IGF-I mRNA'nın varlığını gösterip 20 tane insan kolon kanseri materyalini incelemişler ve IGF-I mRNA düzeyinin normal mukozaya göre 3-5 kat arttığını göstermişlerdir (28). Culouskoy ve arkadaşları RIA yöntemiyle human kolonik adeno Ca HT-29 ortamında IGF-I üretildiğini göstermişlerdir (31). Bu bulgular kolorektal kanserlerde IGF-I'in otokrin rolünü düşündürmektedir.

Bu çalışmada, IGF ailesinin kolorektal kanserde endokrinolojik, otokrin ve parakrin etkilerinin varolduğu bilgisi ışığında ve IGF'lerin etkilerini reseptör düzeyinde yaptığını düşünerek kolondaki normal mukozadan, adenom ve kanser hücrelerine dönüşüm sırasında IGF-IR ekspresyonunun modülasyonu araştırıldı.

Bu çalışmada normal kolon mukozasında immunohistokimyasal yöntemle IGF-I reseptörü ekspres edilmediği bulundu. Immunohistokimyasal yöntemlerin düşük düzeydeki antijen ekspresyonlarını saptayamayabileceği gözönüne alındığında diğer çalışmalarla da uyumlu olarak (18,32) normal kolon mukozasında IGF-IR ekspresyonunun düşük düzeylerde olduğu söylenebilir. Buna karşın adenom ve adenokanser olgularında belirgin olarak IGF-IR ekspresyonunda artış olduğu saptandı (sırasıyla %71 ve %92). Adenis ve arkadaşları 46 olguda frozen dokuda (20 kolorektal tümör, 26 kontrol) membran IGF-IR konsantrasyonunu, scatchard metoduyla karşılaştırdıklarında, iki grup arasında fark saptamamışlardır (sırasıyla medyan olarak 8 fmol/mg membran protein, 11 fmol/mg membran protein). "Cut-off" düzeyi olarak 7 fmol/mg protein aldıklarında ise normal dokuda %46 (12/26), kanserde %70 (14/20) IGF-IR pozitifliği bildirmişlerdir (33).

Growth hormon ve IGF-I aksının farmakolojik olarak somatostatin analoglarıyla veya GH-releasing hormon antagonistleriyle önlenmesine yönelik bir çalışmada Qin ve arkadaşları kolon tümörü oluşturulmuş ratlara somatostatin analogu vererek bunun invivo boyutunu araştırmışlar-

dır. Tedavi edilen ratlarda tümör volümlerini kontrol grubuna göre %36 daha az bulmuşlar ve hepatik metastaz riskinin azaldığını göstermişlerdir (34). Yine Alonso ve arkadaşları Oktreotid alan farelerde tümör hacminin, ağırlığının ve DNA içeriğinin azaldığını ve farelerin yaşam sürelerinin arttığını göstermişlerdir (35).

Bu çalışmada adenomlarla kanserler arasında IGF-IR ekspresyonu yönünden anlamlı fark bulundu. Kanser olgularında adenomlara göre daha fazla IGF-IR ekspresyonu mevcuttu. Yine kanser olguları erken evre ve ileri evre olarak gruplandırıldıklarında ileri evre tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla IGF-IR ekspresyonu mevcuttu. Adenom vakaları kendi içinde tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sub gruplara ayrıldıklarında, IGF-IR ekspresyonu yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ancak özellikle villöz grupta olgu sayısının az olması sonucumuzu etkilemiş olabilir.

Hakam ve arkadaşları da benzer bir çalışmada, 12 adenom, 36 kolorektal kanser, 27 metastatik kolorektal kanser ve 34 normal mukozada, immunohistokimyasal yöntemle IGF-IR ekspresyonunu araştırmışlardır. Kanser olgularının %96 (34/36), metastatik grubun %93'ünde (25/27) orta ya da şiddetli düzeyde boyanma saptamışlardır. Pozitif boyanma saptanan tüm metastaz olgularında boyanma yoğunluğu şiddetli düzeyde bulunmuştur. Adenom olgularında %67 (8/12) oranında ancak zayıf sitoplazmik boyanma saptamışlardır. Normal mukozaya değerlendirildiğinde ise boyama saptanmamıştır. Güçlü IGF-IR pozitifliği, daha ileri evre tümörlerle korelasyon göstermektedir. Ancak sağ kalım yönünden değerlendirildiğinde fark saptamamışlardır. Bu bulgunun olgu sayısının azlığından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (32).

Biz çalışmamızda, IGF-IR yoğunluğunu normal mukozada hiç görmezken, adenomda ve kanserde (erken evreden geç evreye gidildikçe boyanma derecesi artacak şekilde) artmış olarak bulduk. Kolon karsinogenezinde belirli bir zaman içinde gerçekleşen adenom, displazi, karsinom ve metastaz sürecinde IGF-IR ekspresyonunun giderek artması hücrelerin proliferasyon hızının bir göstergesi olabileceği gibi hücrelere metastaz potansiyeli kazandırıyor da olabilir. Bunun yanında IGF-I, kanser hücrelerinin hareketliliğini artırabilmekte ve metastaz potansiyelini yükseltebilmektedir (36).

Sonuç olarak kolorektal karsinogenezde normal mukozadan adenom, karsinom ve metastaz gelişiminde IGF-IR ekspresyonunun önemli bir yeri vardır. Kolorektal kanser tedavisinde, cerrahi dışı

modaliteler içinde gelecekte IGF-IR fonksiyonunu inhibe edici yöntemlerin geliştirilmesi yeni ufuklar açabilir.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1998; 48:6-29.
2. Ankara Tabipler Odası Kanser İzlem ve Denetim Merkezi (KIDEM) verileri (<http://www.ato.org.tr/tr/konuk/kidem> site ziyaret tarihi şubat 2000).
3. Ciardiello F, Kim N, Saeki T, et al. Differansial expression of epidermal growth factor-related protein in human colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 7792-7796.
4. Salhab N, Jones DJ, Bos JL, et al. Detection of ras gene alterations and ras proteins in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:659-664.
5. Dignass AU, Tsunekawa S, Podolsky DK. Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. *Gastroenterology* 1994; 106:1254-1262.
6. Baker SJ, Fearon ER, Wigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. *Science* 1989; 244: 217-221.
7. Singh P, Rubin N. IGF's and binding proteins in colon cancers. *Gastroenterology* 1993; 105: 1218-1237.
8. Coppola D, Ferber A, Miura M, et al. A functional IGF-I receptor is required for the mitogenic and transforming activities of the epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4588-4595.
9. Rubin R, Baserga R. Biology of disease: Insulin-like growth factor-I receptor. Its role in cell proliferation, apoptosis and tumorigenicity. *Lab Invest* 1995; 73: 311-331.
10. Pietzkowski Z, Lammers R, Carpenter G, et al. Constitutive expression of insulin-like growth factor-I and insuline-like growth factor -I receptor abrogates all requirements for exogenous growth factors. *Cell Growth Differ* 1993; 3:199-205.
11. Valentinis B, Porcu PL, Quinn K, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 receptor in the transformation by simian virus 40 T antigen. *Oncogene* 1994; 9: 825-831.
12. Liu JP, Baker J, Perkins AS, et al. A mice carrying null mutation of the genes encoding insulin-like growth factor 1 and typeI IGF receptor *Cell* 1993; 75: 59-72.
13. Resnicoff M, Ambrose D, Coppola D, et al. Insuline-like growth factorI and its receptor mediate the autocrine proliferation of human ovarian carcinoma cell lines. *Lab Invest* 1993; 69: 756-760.
14. Sell C, Dumenil G, Deveaud C, et al. Effect of a null mutation of the type I IGF receptor gene on growth and transformation of mouse embryo fibroblast. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3604-3612.
15. Gilcrease MZ, Truong L. Correlation of very late activation integrin and CD44 expression with ekstrarenal invasion and metastasis of renal cell carsinomas. *Human Pathology* 1996; 1355-1356.
16. Ambrose D, Resnicoff M, Coppola D, et al. Growth regulations of human glioblastoma T98G cells by insulin-like growth factor I and its receptor. *J Cell Physiol* 1994; 159: 92-100.
17. Resnicoff M, Coppola D, Sell C, et al. Growth inhibition of human melanoma cells in nude mice by antisense strategies to the type I insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res* 1994; 54: 4848-4850.
18. Rouyer-Fessard C, Gammeltoft S, Laburthe M. Expression of two typoss of receptor for insulin growth factors in human colonic epithelium. *Gastroenterology* 1990; 98: 703-707.
19. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richard T. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrin* 1997; 47: 17-22,
20. Cats A, Dullart R, Kleibeuker JH, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res* 1996; 56: 523-526.
21. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, et al. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 65-71.
22. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68: 1673-1677.
23. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of IGF-I and IGFBP-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 620-625.
24. Giovannucci E, Pollak M, Platz EA, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth faktor-I and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiology Apr* 2000; 9: 345-349.
25. Glass AR, Kikendall JW, Sobin LH, et al. Serum concentration of insulin-like growth factor 1 in colonic neoplasia. *Acta Oncol* 1994; 33: 70-71.
26. El Atiq F, Garrouste F, Remacle-Bonnet M, et al. Alterations in serum levels of insulin-like growth factors and insulin-like binding proteins in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer.* 1994; 57: 491-497.
27. Remcle-Bonnet M, Culouscou JM, Garrouste FL, et al. Expression of type I but not Type 2 insuline-like growth factor receptor on both undifferentiated HT29 human colon carcinoma cell lines. *J Clin Endocr Metab* 1992; 75: 609-616.
28. Tricoli JV, Rall LB, Karakousis C, et al. Enhanced levels of IGF mRNA in human colon carcinomas and liposarkomas cancer *Res* 1986; 46: 6169-6173.
29. Guo Y-S, Narayan S, Chandrasekhor Y, et al. Characterization of IGF-I receptors in human colon cancers. *Gastroenterolgy* 1992; 102: 1101-1108.
30. Lahm H, Suardet L, Laurent PL, et al. Growth regulation and costimulation of human colorectal cancer cell lines by insulin-like growth factor 1,2 and transforming growth factor. *Br J Cancer* 1992; 65:341-346.
31. Culouscy JM, Remacle-Bonnet M, Garrouste F, et al. Production of IGF 1 and different forms of IGFBP's by HT-29 human colon carcinoma cell line. *J cell physiol* 1990; 143: 405-415.
32. Hakam A, Timothy JY, LI LU, et al. Expression of insulin-like growth factor-I receptor in human colorectal cancer human pathology. 1999; 30:1128-1133.
33. Adenis A, Peyrat JP, Hecquet B, et al. A Type I IGF receptors in human colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 137: 50-55.
34. Qin Y, Scally AV, Willems G. Somatostatin analogue RC-160 inhibits the growth of transplanted colon cancer in rats. *Int J Cancer* 1991; 47: 765-770.
35. Alonso M, Galera MJ, Reyes G, et al. Effects of pentagastrin and of the somatostatin analogue on growth of CT 26 invivo adenocarcinoma of the colon. *Surg Gynecogol Obstet* 1992; 175: 441-444.
36. Zeigler ME, Dutchesten NT, Gibbs DF, et al. Growth factor induced epidermal invasion of the dermis in human skin organ culture: Dermal invasion corrolated with epithelial cell motility. *Invasion Metastasis* 1996; 16: 3-10.