

Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler

Elife ERARSLAN, Cansel TÜRKAY

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen 4. kanserdir ve Amerika'da kanserle ilişkili mortalitenin ve morbiditenin 2. sıklıkta sebebidir. Kolorektal kanserler Batılı toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (1-3).

Kolorektal kanserin moleküler ve biyolojik özellikleri hakkındaki bilgilerin hızla artması patogeneze ışık tutmaktadır. Çünkü bu kanserler genetik yatkınlık ve çevresel etkiler arasındaki etkileşim sonucu uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Preneoplastik ve neoplastik lezyonların erken tespiti survey hızını iyileştirmektedir. Kolorektal kanser patogenezindeki bilgilerin özellikle yüksek risk gruplarında hızla artması, potansiyel küratif cerrahiye takiben adjuvan tedaviden en fazla yararlanacak kişileri belirlemede yeni grupların oluşmasına yol açacaktır (1, 4)

KOLOREKTAL KANSERE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Kolorektal kanser gelişimini etkileyen muhtemel nedenler diyet ve diğer çevresel faktörler, yaş, adenom ve karsinom öyküsünün olması, diğer predispozan hastalıklar (özellikle inflamatuvar barsak hastalığı) ve aile hikayesidir (1, 5). Karsinogenezi etkileyen potansiyel çevresel faktörler yanda Tablo 1'de belirtilmiştir (1).

Tablo 1.

a-Muhtemel ilişkili faktörler

Yüksek yağ ve düşük lif tüketimi

Bira tüketimi

Diyette selenyum düzeyinin düşük olması

Çevresel karsinojenler ve mutajenler

- Fecapentanes (kolonik bakterilerden)

- Heterosiklik aminler

b-Koruyucu olması muhtemel olanlar

Yüksek lif tüketimi

Aspirin, NSAİ ilaçlar ve kalsiyum

Yeşil yapraklı sebze ile beslenme

A vitamininden zengin beslenme

Vitamin C ve E

Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri

Azalmış vücut kitle indeksi (VKİ)

Hormon replasman (östrojen) tedavisi

YAĞ ve SAFRA ASİTLERİ

Kolon kanser hızı total yağ alımı yüksek toplumlarda sık görülürken yağ alımı düşük toplumlarda daha azdır. Ortalama yağ oranı kolorektal kanser hızı yüksek olan Batı ülkelerinde total kalorinin %40-50'sini oluştururken düşük risk gruplarında yalnızca %10-15'ni oluşturmaktadır (6). Balık ve tavuk etine karşı

kırmızı et tüketiminin artması kolon kanseri insidansında artmayla kuvvetle ilişkili bulunmuştur (7).

Erkeklerde kolorektal kanser riski ile fiziksel aktivite arasında ters bir ilişki bulunurken, obezitede risk yüksek bulunmuştur (8). Serum kolesterol ve beta lipoprotein düzeyleri kolorektal kanser ve adenom gelişimiyle uyumlu bulunmuşsa da tam olarak bu ilişki açıklanamamıştır.

Diyette yağ alımıyla karaciğer tarafından kolesterol ve safra asiti sentezi artar ve kolonda bu sterollerin miktarı artar. Kolon bakterileri bu bileşikler sekonder safra asitlerine, kolestrol metabolitlerine ve diğer toksik metabolik bileşiklere dönüştürür. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin (SYA) her ikisinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Safra asitleri mukozada araşidonik asitin salınmasını ve prostaglandinlere dönüşümünü uyarak hücre proliferasyonunu artırabilir (1).

LİFLİ GIDALAR

Epidemiyolojik çalışmalarda sebze ve meyvenin bol tüketilmesi kolon kanseri riskiyle ters ilişkili bulunmuştur (9, 10). Diyetdeki lif, gayta hacmini artırarak transit hızını artırır böylece intraluminal karsinogenlerle temas azalmış olur. Lifli bileşikler aynı zamanda fekal flora tarafından kısa zincirli yağ asitlerini fermente ederek kolon pH'sını azaltır ve karsinogenezi potansiyel olarak inhibe eder (1, 11). İlâveten lifli gıdalar barsaktaki prokarsinogen sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltır. Sonuçta suda eriyen lifler nişasta emilimini geciktirerek insülin düzeyini stabilize eder ve böylece intestinal tümör oluşumunu engellerler (1, 5).

KARSİNOJENLER, FEKAL MUTAJENLER, VİTAMİNLER ve MİKRONUTRİENTLER

Mutajenik aktivite, kolon kanseri için yüksek risk taşıyan toplulukların feçesinde sıklıkla mevcutken, düşük risk gruplarında az veya yoktur. Rektal kanser ve bira arasında muhtemel bir ilişki vardır (12, 13). Sınırlı sayıda veri, vitamin A ve vitamin C'den zengin beslenmenin kolon kanserinden korunmada antioksidan etki yaptığını göstermiştir (1).

Diyetteki folat DNA metilasyonunu, sentez ve tamirini etkileyebilir. Kolorektal mukoza gibi hızlı çoğalan dokularda DNA sürecindeki hasar karsinogenezi artırabilir. Folat eksikliği farklı hayvan modellerinde intestinal karsinogenezi artırabilir. Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada folatın diyetle veya eklenerek alınmasıyla kolorektal adenom ve kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Fazla miktarda alkol tüketimi güçlü antifolat etki göstererek yüksek kolorektal neoplazi riskiyle ilişkilidir. Elde edilen veriler yeterli folat düzeylerinin kolorektal kanser riskini düşürmede önemli olabileceğini göstermektedir (14).

Vitamin E'nin serbest radikallerin yaptığı oksidatif DNA hasarını önlediği ve biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür. Diğer hipoteze göre, potansiyel karsinogen nitrit düzeyini azalttığı ve immün cevabı artırdığı öne sürülmektedir. Fakat vitamin E ve kolorektal kanser riski arasındaki ters ilişkiyi destekleyen yeterli sayıda veri yoktur (4).

Son zamanlarda vitamin D3 metabolitleri ve analoglarının; hücre çoğalması, farklılaşması, apoptozis ve mineral dengesinin düzenlenmesindeki rolünün önemi gösterilmiştir. Vitamin D ve metabolitlerinin kolonda karsinogenezi önlediğini destekleyen birçok potansiyel mekanizma gösterilmiştir (1). Kalsiyum ve D vitamini büyük oranda birlikte etki yaparak kolorektal adenom rekürrens riskini azaltırlar (15). En son yapılan randomize çalışmalarda kalsiyum eklenmesi ile tekrarlayan kolorektal adenom riskinde azalma olduğu tespit edilmiştir (15-17). Kolon kanserindeki potansiyel etkileri iyi anlamamışsa da, kalsiyumun sekonder safra asitlerini ve iyonize yağ asitlerini bağlayarak kolonda epitel hücre proliferasyonunu uyarabileceği bildirilmiştir (15-18).

Ornitin dekarboksilaz, poliamin biyosentezinde yer alan ve preneoplastik durumlarda yükselen bir enzimdir. Kalsiyum eklenmesi adenomatöz polipli yaşlı hastaların mukozasında ornitin dekarboksilaz düzeyinin yükselmesini önler (1).

Vitamin D reseptörü (VDR) tek başına, diyetle vitamin D alımı yada kalsiyum alımıyla kolorektal kan-

ser riskini modüle edebilir. Bir çalışmada kalsiyum ve D vitamininin yüksek düzeyleri rektal kanser riskini azaltarak SS VDR ve BB VDR genotipleri için zayıf koruyucu bir etki sağlamıştır (20).

ARAŞIDONİK ASİT, SIKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2), NONSTERÖİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR

NSAİ ilaçların kanserden koruma mekanizması bilinmemekle birlikte prelinik ve klinik kanıtlar NSAİ ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak kolorektal kanser insidansını azalttığını göstermektedir. Siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu bu açıdan oldukça önemli olabilir (19-21). Epidemiyolojik verilere göre NSAİ ilaçların kullanım süresi arttıkça, kolorektal kanser riski azalması daha fazladır (22).

Siklooksijenaz, prostaglandinler ve diğer eikozanoidlerin oluşumu için gerekli anahtar bir enzimdir ve bu enzimin iki izoformu vardır; COX-1 ve COX-2. COX-2, sitokinler, mitojenler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır ve düzeyi kolorektal kanserlerde yüksek bulunmuştur. Siklooksijenaz-2 (COX-2) yapımı kolorektal kanserlerin %85-95'inde belirgin artmış bulunmuştur. COX-2 inhibisyonu karsinogenezin başlangıç ve ileri evresi boyunca kanser gelişimini önler. COX-2'nin aşırı salınımında apoptoz azalmışken, COX-2 inhibisyonunda apoptoz artmıştır (23, 24). COX-2 inhibisyonunun, vasküler endotel büyüme faktörü düzeyinde ve DNA replikasyon hızında azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (1).

Klinik vaka kontrollü çalışmalarda aspirin ve diğer NSAİ ilaçları alanlarda, almayanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalitede %40-50 azalma olduğu gösterilmiştir (3, 22, 25). NSAİ bir ilaç olan sulindak, farelerde antikanserojeniktir. Kolon karsinogenezinde koruyucu etkisi, tümörü tedavi edici etkisinden daha iyidir. Antikanserojenik etkileri, orta ve şiddetli derecede displazide daha fazladır. Son yıllarda familial adenomatöz polipozisi (FAP) önlediği ve kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını, diferansiyasyonunu ve apoptozu etkilediğini gösteren çok sayıda yayın vardır (24-26).

Apoptozis iki major "pathway" ile kontrol edilmektedir; birincisi hücre membranından kaynaklanan ekstrinsek yol, ikincisi ise mitokondride yer alan intrinsek yoldur. Eldeki veriler COX-2'nin apoptozu regüle ettiğini ve malign fenotipi etkilediğini gösterir. NSAİ ilaçlar COX sentezini inhibe ederek kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu indükler ve anti-tümör etkilerine katkıda bulunurlar (24, 27).

Siklooksijenaz-2 yapımı deneysel modellerde ve kolorektal kanserlilerin %85-95'inde belirgin artmıştır. Siklooksijenaz-2 inhibisyonu karsinogenezin başlangıcı ve progresyonu boyunca kanser gelişimini önler (1, 24).

Familiyal adenomatöz polipozisli hastalarda sulindak ve celecoxib gibi NSAİ ilaçların kemopreventif etkilerini gösteren çok sayıda çalışma varken tersine herediter nonpolipozis kolorektal kanserli (HNPCC) hastalarda çalışmalar devam etmektedir (27). Sulindak genetik yatkınlığı olan insan ve hayvan modellerinde kolorektal kanser riskini azaltır. Son çalışmalarda sulindak'ın caspase 9 ve BAX içeren kolon kanser hücrelerinde mitokondriyal yolla apoptozise aracılık ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada sulindak, HNPCC ve FAP'lı hastaların normal kolorektal epitelinde apoptozisi ve DR4, DR5 ve P21 ekspresyonunu etkilemeden beta katenin ekspresyonu üzerine inhibitör etki göstermiştir (27).

YAŞ

Adenomların prevalansını belirleyen en önemli risk faktörüdür. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra kolorektal kanser gelişme riski artmaya başlar ve her dekatta katlanarak artar. Kolorektal kanserin %90'dan fazlası 50 yaşından sonra geliştiğinden tarama programlarını başlatma yaşı buna göre belirlenmiştir (1, 3). Asemptomatik ve 50 yaş civarındaki vakaların taranması sonucu adenom sıklığı %25-30 bulunmuştur. Otopsi serilerinde 70 yaşından itibaren adenom görülme sıklığı %50'ye ulaşmaktadır (28, 29).

ÖZGEÇMİŞTE ADENOM ve KARSİNOM

Kolorektal kanserli kişilerde ikinci senkron bir

kanser veya başka bir zamanda gelişen metakron kanser riski artmıştır. İkinci kanser sıklıkla ilk lezyondan uzak bir alanda ortaya çıkar (1).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre kolorektal kanserlerin büyük kısmı daha önce var olan adenomlardan kaynaklanmaktadır. Kanser riski adenomların sayısıyla artmaktadır. Kanser gelişme riski, çapı 1 cm'den büyük olan, villöz karakterde, şiddetli displazi gösteren ve invaziv kanser belirtileri taşıyan adenomlarda artmıştır (1, 2).

AİLE HİKAYESİ

Sporadik kolorektal kanserlilerin birinci derece yakınlarında kolorektal kanser gelişme riski 2-4 kat artmaktadır. Bu risk hastanın akrabasında erken yaşta tanı konan adenom veya kanser varsa veya bir akrabadan daha fazlasında kanser varsa daha yüksektir. Familial adenomatöz polipozis ve HNPCC otozomal dominant kalıtımla geçer ve tanısı koyulduğunda kolektomi yapılmazsa hemen tamamında kanser gelişmektedir (1, 30).

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI

İnflamatuar barsak hastalığı olanlarda ve özellikle ülseratif koliti olanlarda risk artmıştır. Distal kolitte risk en düşüktür. Bir metaanalizde kanser riski tüm ülseratif kolitli hastalarda %3.7 iken, pankolitlilerde %5.4 olarak bulunmuştur (31).

Kolorektal kanser riskini artıran faktörler

- Uzun süreli kolit
- Yaygın tutulum (pankolit)
- Ailede kolorektal kanser öyküsünün olması
- Primer sklerozan kolanjit
- Hastalığın süresi; Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yılı geçenlerde %2, 20. yılda %8 ve 30. yılda %18-20 bulunmuştur (32). Hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda kolonoskopik takibe başlanmalı, negatif bulunanlarda her 2 yılda bir tekrarlanmalıdır. Ülseratif kolitli hastalarda tüm ölümlerin %15'ini kolorektal kanser oluşturur. Crohn hastalığında da risk daha az olmakla birlikte artmıştır (1, 3, 33).

İNSÜLİN, "INSULİN LIKE GROWTH FAKTOR (IGF)"

Kolorektal karsinogenezin abdominal obezite ve insülin rezistansı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. İnsülin, IGF-1 aksı proliferasyon ve apoptozun major determinantlarıdır ve böylece kolorektal karsinogenezi etkileyebilir (11, 34). İnsülin normal mukozada apoptozu azaltır ve böylece kolorektal adenom gelişimini uyararak adenom-karsinom zincirini erken uyarabilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre yüksek IGF-1 düzeyi ve yükselmiş açlık plazma insülini, yüksek glukoz ve SYA, glukoz intoleransı, artmış VKİ ve visseral adipozite kolorektal kanser riskinde artışla bağlantılıdır (11, 35).

OBEZİTE

Fiziksel aktivite kolon kanseriyle ters ilişkilidir. VKİ, fiziksel aktivite düzeyinden bağımsız olarak kolon kanseri riskiyle doğrudan ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda bel çevresi, bel-kalça oranı ve kolon kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (34, 36). Yapılan çalışmalar kolon kanseri riski ve fiziksel aktivite arasındaki ters ilişkiyi desteklerken, kilo alımı ve obezite, özellikle abdominal obezite yükselen riskle ilişkili bulunmuştur. Bazı yayınlarda kolorektal kanserle bozulmuş glukoz toleransı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (8, 30).

PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYİ

Adiponektin, adipoz doku tarafın salgılanan son zamanlarda tanımlanmış bir mediatör olup, obezitede adiponektin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (34). Kolonik epitelyal kanser hücreleri üzerine proinflamatuar ve büyümeyi uyarıcı etkileri vardır. Adiponektin apoptozu uyararak karsinogeneze katkıda bulunabilir (34, 35). Adiponektin insülin duyarlılığını etkileyebilir. Yapılan prospektif bir çalışmada plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kolorektal kanser riskiyle ters ilişkili olarak bulunmuştur. Bu ilişki VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve fiziksel aktiviteden bağımsız bulunmuştur (35).

Yapılan bir çalışmada plazma adiponektin düzeyindeki azalma kolorektal adenom gelişimiyle ilişkili

bulunmuştur. Adiponektin aynı zamanda muhtemelen nükleer faktör B sinyali inhibe ederek apoptozis ve inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunur (35). Yapılan bir çalışmada kolorektal adenomların sayısı ve adenomun boyutu, artmış visseral yağ birikimi ve azalmış plazma adiponektin düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada tubuler adenomdan, tubulovillöz ve villöz adenoma histolojik progresyon visseral yağ birikiminde artma ve azalmış adiponektinle ilişkili bulunmuştur (34).

KOLOREKTAL KANSER BİYOLOJİSİ

Karsinojenlerin safra asidi ve diğer tümör uyarıcıları ile birlikte kolon mukozasındaki epitel hücrelerini etkilediği düşünülmektedir. Karsinogenez bir çok basamaktan oluşan bir süreçtir. Kanser gelişimi, normal kolon epitelinin genetik değişikliklerle adenomatöz polip ve sonuçta invaziv kansere dönüşümüyle oluşur. İki gen sınıfında mutasyon vardır; tümör supresör genler ve protoonkojenler (1, 2). Kanser gelişimi için hücreler genetik olarak yatkın olmalı (herediter dispozisyon veya genotoksik olaylar), çoğalmak için uyarılmış olmalı ve sonuçta kontrolsüz büyümeye neden olabilecek birtakım olaylar zincirine maruz kalmalıdır.

ANORMAL HÜCRESEL PROLİFERASYON

Neoplazinin temeli anormal hücresel proliferasyondur. Aktif olarak çoğalan hücreler karinogenez uyarıcılarına (primer karinogenler) ve genetik değişikliklere karşı daha hassastırlar. Kolorektal kanserlerin çoğunun adenomlardan kaynaklandığı düşünülse de adenomların çoğu kansere ilerlemez. Adenomdan invaziv kanser gelişim riski yaklaşık olarak %1-10 kadar hesaplanmıştır (28).

Hızlı hücresel proliferasyonun enzimatik bir göstergesi olan ornitin dekarboksilaz, familyal polipozisli hastaların aile üyelerinde yüksek düzeylerde bulunur. Kolon karinogenezini için kimyasal olarak uyarılmış sıçanlarda kolon mukozasında bu enzim düzeyi artar. Ornitin dekarboksilaz kolon mukozasında yaşla birlikte artış gösterir ve kolon adenomu olan yaşlı hastalarda yüksek olarak bulunur (1).

MOLEKÜLER GENETİK

Adenom ve karinomlar epitel hücrelerinin mutasyon kazandığı genetik instabilite zemininde gelişirler. Kolorektal kanserlerin genetik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Kolorektal kanser gelişimine neden olabilecek genetik değişiklikler 3 ana sınıfa ayrılır: proto-onkojenlerdeki değişiklikler, tümör supresör gen aktivitesinin kaybı ve DNA "mismatch" tamirinde görev alan genlerdeki anormallikler (1, 2).

Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %40-65'inde ras geninde, çoğunlukla da K-ras'da, nokta mutasyonları vardır (1, 37). Ras gen mutasyonlarının, kanserlerin %47'sinde, 1 cm'den büyük adenomların %58'inde ve 1 cm'den küçük adenomların %10'unda bulunması neoplazi oluşumuna erken evredeki olayların zemin hazırladığı fikrini destekler. Fakat ras aktivasyonu tek başına kansere progresyon için yeterli değildir (1).

Son 20 yıldır kolorektal kanserlerde kromozomal anomaliler saptandığı bildirilmiştir ve son veriler özellikle de 5q, 17p ve 18q kromozom lokalizasyonlarındaki allelik kayıpların major rolü oynadığını göstermektedir. FAP'lı hastalarda 5. kromozomdaki bir delesyon bu kromozomun uzun kolundaki (5q21) APC geninin saptanmasına neden olur (2, 3). APC geninde somatik mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlerin ve adenomların %60-80'inde ortaya çıkmaktadır. Bu genin inaktivasyonu kesintisiz hücresel proliferasyon ve kolonda neoplazinin başlangıcı için gereklidir (1). 18. kromozomunun uzun kolu üzerindeki heterozigodite kaybı adenomdan kanser gelişmesinde geç olarak ortaya çıkar ve bu mutasyon kötü prognozu gösterebilir. 18q bölgesinin kaybının DCC tümör supresör geninin inaktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2). Kolorektal kanserlerde uzak metastazlar 17p ve 18q'nun yüksek fraksiyonel allelik kayıp ve delesyonları ile anlamlı olarak ilişkilidir (1).

Normal kolon epitelinin neoplastik transformasyonunda Wnt sinyal yolunun aktive olduğu sanılmaktadır. Bunun sonucu APC veya beta katenin geninde mutasyon oluşur (27). APC, β -katenine bağlanan ve

Tablo 2. Polipozis sendromlarından sorumlu genler ve kalıtım şekli

Sendrom	Gen	Yer	Kalıtım	Fonksiyon	Teşhis metodu
FAP	APC	5q	OD	Wnt sinyal inhibisyonu	Linkage analizi
HNPCC	MLH1	3p	OD	DNA tamir uygunsuzluğu	Linkage analizi
HNPCC	MSH2	2P	OD	DNA tamir uygunsuzluğu	Linkage analizi
HNPCC	MSH6	2P	OD	DNA tamir uygunsuzluğu	Aday geni
HNPCC	PMS2	7P	OD	DNA tamir uygunsuzluğu	Aday geni
Jüvenil polipozis	SMAD4	18q	OD	TGF-beta sinyali	Linkage analizi
Jüvenil polipozis	ALK3	10q	OD	TGF beta+BMP sinyali	Linkage analizi

fosforilasyon ile yıkımına neden olan bir tümör süpresör genidir. Bu yüzden APC fonksiyonunun kaybı β -katenin birikimine ve Wnt-Tcf sinyal yolu ile sürekli uyarıma neden olur. Bu da sonrasında artmış ve düzensiz proliferasyona ve apoptoziste azalmaya yol açar (1, 27).

DPC4 (SMAD4) inaktivasyonu kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilecek diğer bir tümör süpresör genidir. SMAD4 ve ilişkili bir gen olan SMAD2 mutasyonları bazı sporadik kolorektal kanserlerde bildirilmiştir (1). Telomeraz aktivitesi hemen tüm kanserlilerde mevcutken nadiren adenomatöz polip gibi benign lezyonlarda veya normal dokuda bulunabilmektedir (2).

Kolorektal adenom-karsinom zincirinde genetik değişikliklerin moleküler modeli ilk olarak Vogelstein ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (28). Kromozom 17p üzerindeki tümör süpresör gen p53'ün mutasyonu kolorektal karsinogenezde geç bir fenomen olarak görülür. Bu mutasyon kanserli vakaların yaklaşık %75'inde bulunur (2, 28).

p53 tümör süpresör geni kolorektal kanserde yaygın olarak mutasyona uğrar (3, 28). p53 geninin inaktivasyonu adenomdan karsinoma dönüşümde aracılık edebilir. Protein aşırı salınımının ölçülmesiyle p53'ün rolünün belirlendiği erken kolorektal neoplazisi olan 157 hastanın katıldığı bir çalışmada, p53 salınımı sırasıyla, adenomatöz polip, insitu karsinom ve intramukozal karsinomda %10.3, %21.7, ve %34.9 bulundu. p53'ü aşırı salgılayan tümörlerin %90'dan fazlası distal kolon ve rektumda lokalizeydi. Ayrıca bu çalışmada erken kolorektal neoplazide p53 aşırı salınımı alkol alımıyla pozitif ilişkili bulun-

muştı (28). Tablo-2'de polipozis sendromlarından sorumlu olduğu bilinen genler, kalıtım şekilleri ve teşhis metodları özetlenmiştir (3).

Son zamanlarda kolorektal kanser oluşumunda DNA tamir genleri suçlanmıştır. HNPCC'de mismatch tamir genlerinde (MMR) germline mutasyonları vardır. DNA mismatch tamir genlerinin %80'de (hMSH2, hMLH1, hMSH6, PMS1 ve PMS2) germline mutasyonları vardır. Belirlenen mutasyonların %90'ı hMLH1 ve hMSH2'de ortaya çıkmıştır. Bunun sonucu DNA replikasyon hataları veya mikrosatellit instabilite (MSI) oluşabilir (38, 39). Bu hastaların tümörlerinin büyük kısmı ve sporadik kolon kanserlilerin %10-15'i MSI sergiler (2). Mismatch tamir gen mutasyonunun tip II TGF beta reseptör ve IGF-II reseptör geninin inaktivasyonuna yol açtığı düşünülür (2). TGF- β yolunun tümör süpresse edici yolda önemli olduğunu ve bu yoldaki değişikliklerin tümör gelişimine neden olduğunu destekleyen bir çok kanıt mevcuttur (38).

Genomik instabilite bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesi için uygun bir durum oluşturmaktadır. Bu durum kolon kanserlerinin hepsinde olmasa da bir çoğunun gelişiminde sık görülen bir mekanizmadır. Kromozomal instabilite (CIN), kromozom translokasyonları ve mikrosatellit instabilite kolon kanserlerinde siktir. Kolon kanserlerinde MSI'nın keşfi ile genomik instabilitenin önemi açık hale gelmiştir (1).

BIYOKİMYASAL ve DİĞER DEĞİŞİKLİKLER

Metastaz, tümör hücrelerinin primer tümörden kopuşu ve uzak bölgelerde ikinci bir odak oluşturdukları çok evreli bir süreçtir. Primer tümördeki hücreler

vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile damarlanarak primer tümörden koparlar. Bazal membranı bozarak lenfatiklere ve dolaşıma katılırlar. Kan dolaşımında kan komponentleri ve immün sistem etkileşimini sürdürerek, başlıca karaciğer olmak üzere uzak organlara taşınırlar. Tümör hücreleri metastaz yaptıkları organlarda spesifik etkileşimlerle hedef endotele yapışarak ekstrasvaze olurlar ve mikroçevre ile etkileşime girerek sekonder tümör odağını oluştururlar (1).

AİLESEL KOLON KANSERİ

Kolon karsinogenezinde genetik olayların tanımlanmasında son yıllarda çok hızlı ilerlemeler olmuştur. Bu bilginin oluşmasının başlıca sebebi moleküler genetikteki ilerlemelerdir. Kolorektal kanserler herediter ve/veya sporadik tip olarak sınıflandırılrsa da, tüm kanserlerin çeşitli derecelerde genetik bir zemini olduğunu kabul etmek daha uygun olacaktır (40).

Genel popülasyonda kolorektal kanserlere genetik yatkınlık, sporadik adenom veya kolorektal kanserli hastaların 1. derece yakınlarında kolorektal kanserlerdeki 2-3 kat artışın gösterilmesi ile desteklenir. Kanser eğer aile üyesinin 50 yaşından küçük bir bireyinde ortaya çıkmışsa risk daha da artar (1).

Buna göre ailesel kolon kanseri olan bireyler değişik bir genom ile doğarlar. Sporadik kanser vakalarında çevre çok sayıda somatik mutasyonlara zemin hazırlar. Familial adenomatöz polipozis ve HNPCC kolorektal kansere predispozan iyi tanımlanmış durumlardır (27). Tüm kolorektal kanserlerin %15-20'si familiyaldır. Bunlar arasında FAP %1'den az sıklıkta görülür. Aynı zamanda Lynch sendromu olarak isim-

lendirilen HNPCC tüm kolorektal kanserli hastaların %5-8 ni oluşturur (39-41).

Peutz Jegherz Sendromu ve juvenil polipozisin familiyal formu ince ve kalın barsak kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalardaki hamartomların %3-6'sında adenomatöz değişiklik bildirilmiştir. Bunlarda kolon dışı karsinom %50-90 oranında görülür (1).

Kolon kanseri gelişiminde kalıtımın rolü kalıtsal polipozis sendromlarında (FAP, Gardner sendromu) belirgindir. Bu sendromlar otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Kolon dışı tümör olsun, olmasın kolonda yüzlerce, binlerce adenom varlığı ile karakterizedir. Adenomlar kanser ortaya çıkmadan 10 yıl önce gelişirler ve etkilenen bireylerin neredeyse hepsinde kolektomi yapılmazsa kanser gelişir. HNPCC, polipozisin olmadığı fakat adenomlardan kolon kanserlerinin geliştiği kalıtsal bir hastalıktır (39-42).

Sonuç olarak, genetik değişikliklerle yakın ilişkili ve büyük oranda adenom zemininde geliştiği belirlenmiş olan kolorektal kanserler toplumda çok sık rastlanan kanserlerdir. Son yıllarda obezite, insülin direnci, visseral yağ dokusunda artma, adipoz dokudan salındığı belirlenen adiponektin, fiziksel aktivite azlığı ve vasküler endotelyal growth faktör gibi maddelerin kolorektal kanser oluşumu ve yayılımı ile yakın ilişkili olduğu belirlenmiştir. Kolorektal kanserlerden sorumlu genetik faktörleri ve bunların hücre fonksiyonlarını nasıl etkilediğini anlamak tedavi pratiğinde etkili olacaktır. Yüksek riskli popülasyonların genetik belirteçlerle taranması ise kesin risk altındaki grupları belirlemeye yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. Sleisenger and Fordrand's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/diagnosis/management. 2004; 7th Edition; Section; 10, Chapter: 155.
2. Gryfe R, Swallo C, Bapat B, Redston M, et al. Molecular biology of colorectal cancer. Curr Probl Cancer 1997; 21 (5): 233-300.
3. Menck HR, Fremgen A, Winchester DP. Diagnosing colorectal carcinoma clinical and molecular approaches. Cancer J Clin 1997; 47; 70-92.
4. Kana Wu, Walter C Willett, June M Chan, et al. A prospective study on supplemental vitamin E intake and risk of colon cancer in women and men. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2002; 11: 1298-304.
5. Nakaji S, Ishiguro S, Iwane S, Ohta M et al. The prevention of colon carcinogenesis in rats by dietary cellulose is greater than the promotive effect of dietary lard as assessed by repeated endoscopic observation. The Journal of Nutrition 2004; 1935-8.
6. Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH: Primary prevention of colorectal cancer. Bull WHO 1990; 68: 377.

7. Parkin DM, Whelen SL, Ferlay J, et al: Cancer incidence in five continents (IARC Sci. Series) Lyon, International Agency for Research on Cancer. 1997; Publ. No: 143.
8. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al: Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 127.
9. Howe GR, Benitu E, Castelleto R, et al: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancer of the colon and rectum: Evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-0
10. Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN; Dietary fiber and colorectal cancer risk. *Epidemiology* 1997; 8(6): 658-65.
11. Giovannucci E. Insulin, Insulin-like growth factors and colon cancer; A review of the evidence, *J Nutr* 2001; 131: 3109-20.
12. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, et al: Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 1989; 97: 660.
13. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al: Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57.
14. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia; areview *J Nutr* 2002; 132(8 Suppl): 2350-5.
15. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML et al: Vitamin D, calcium supplementation and colorectal adenomas; results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(23): 1765-71.
16. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, et al: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women: The Iowa women's health study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1302.
17. Kana Wu, Walter C Willett, Charles S, Fuchs, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men, *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 9.
18. Alberts DS, Ritenbaugh C, Strong JA, et al: Randomized double-blind, placebo-controlled study of wheat bran and calcium on fecal bile acids in patients with resected adenomas of the colon. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 81.
19. Giovanucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Aspirin use and the risk of colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121: 241.
20. Bresalier RS In search of a better aspirin: Suppression of intestinal polyposis by targeted inhibition of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 1997; 113: 1039.
21. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al: Suppression of intestinal polyposis in *Apc⁵⁷¹⁶* knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803.
22. Sansbury LB, Millikan RC, Schroder JC, Moorman PG et al. Use of non steroidal antiinflammatory drugs and risks of colon cancer in a population-based case-control study of African Americans and whites. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162: 6.
23. Tsuji M, Dubois RN: Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase *Cell* 1995;(2) 83: 493.
24. Sun Y, Tang XM, Half E, Kuo MT. Cyclooxygenase-2 overexpression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c dependent apoptotic pathway in human colon cancer cells. *Cancer Research* 2002; 62: 6323-8.
25. Sun BC, Zhao XL, Zhang SW, et al. Sulindac induces apoptosis and protects against colon carcinoma in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 14; 11(18): 2822-6.
26. Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M, Caan B. Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 20; 111 (5): 750-6.
27. Koornstra JJ, Rijcken FEM, Oldenhuis CNAM, et al. Sulindac Inhibits beta-catenin expression in normal-appearing colon of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005; 14: 1608-12.
28. Terry MB, Neugut AI, Mansukhani M, waye Jet al. Tobacco, alcohol, and p53 overexpression in early colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2003; 3: 29.
29. Kronberg O. Polyps of the large intestine. In: *Gastroenterology and Hepatology*. Porro GB, Cremer M, Krejs G et al. Toronto 1999; 343.
30. Michell RJ, Ferrington SM, Dunlop MG and H Campbell. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 885-902.
31. Eaden A, Abrams KR, Maybery JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
32. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis; results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:(3) 205-11.
33. Banwich DR, Linchtenstein GR, Traber PG; Cancer in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1399-412.
34. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui t et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Resistance, *Clinical Cancer Research* 2005; 11, 3642-6.
35. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: A prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97: 22.
36. Keku TO, Lund PK, Glako J, Simmons JG et al. Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 2076-81.
37. Pollock CB, Shirasawa S, Sasazuki T et al. Oncogenic K-RAS is required to maintain changes in cytoskeletal organisation adhesion and motility in color cells. *Cancer Res* 2005; 65 (4), 1244-50.
38. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 685.
39. Lynch HT and Chapelle AD. Genetic susceptibility to non polypoid colorectal cancer. *J Med Genetic* 1999; 36; 801-18.
40. Ahnen DJ. Genetics of colon cancer. *West J Med* 1991; 154: 700-5.
41. Rustgi AK Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694.
42. Rodriguiz-Bigas MD, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758.