

Kolorektal Kanser Taramasında Yeni Yöntemler

Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

- Kolorektal kanserinde erken tanı ve tedavi yüz güldürücüdür.
- Risk gruplarına göre tarama yapılmalıdır.
- Yeni tarama metodlarına rağmen en etkili tarama metodu kolonoskopidir.
- Yeni tarama metodlarından en fazla umut veren dışkıda DNA tekniği ve FIT (*fecal immunochemical test*) ile tarama yapılmasıdır.
- Sanal kolonoskopi noninvazifdir, tartışmalıdır ve gelecek vaad etmektedir.

Kolorektal kanser (KRK), Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen 4., en sık ölüme neden olan 2. kanserdir. Bir kişinin ömür boyu KRK'e yakalanma olasılığı %6'dır (1). Hastaların %90'ından fazlası 50 yaş üzerindedir ve %75'inde yaş haricinde bilinen diğer risk faktörleri yoktur (2). Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da sık, Türkiye'de orta derece sıklıktadır (3). Kendi çalışmalarımızda kolonoskopi serilerinde KRK sıklığını İstanbul'da %2.4, Karabük'te %6, Şanlıurfa yöresinde %2 olarak saptadık (4-6). Bu yazıda KRK ile ilgili kısa olarak etyopatogenez, tarama, risk grupları, klasik tarama yöntemleri ve daha geniş olarak yeni tarama yöntemleri hakkında bilgi verilecektir.

ET YO-PATOGENEZ

Hastaların %75'i sporadik olarak ortaya çıkarken; %15-20 aile hikayesi, %5 herediter non-polipozis koli (HNPCK), %1 familyal adenomatöz polip (FAP), %1 iltihabi barsak hastalığı zemininde KRK gelişir (7). Jüvenil, inflamatuvar, hiperplastik polipler non-neoplastik iken Peutz-jeghers, jüvenil polipozis gibi hastalıklarda neoplastiktir. Adenomatöz polipler neoplastik olup, sayısı, çapı, histolojisi kanser riskini belirler. Polipektomi sonrası yeni adenom gelişmesi 5 yıl, invazif kanser için bir 5 yıl daha gerekir. Kolon kanseri için diğer risk faktörleri meme, uterus ve over kanseri, üreterosigmoidostomi ve pel-

Not: Bu yazı 13. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Hepato-gastroenteroloji Sempozyumu, 5-7 Haziran 2015 Gaziantep toplantısında konuşma olarak sunulmuştur.

vik radyasyon almış olmaktadır. Karsinoma insituda kanser mu-koza epiteli ile sınırlıdır, bazal membran sağlamdır. Fokal kan-serde kanser mukozadadır, submukozaya geçmemiştir (8,9).

KOLON KANSER TARAMASI

Asemptomatik bireylerin kanser gelişim riski açısından test edilmesidir. KRK hastalarının %60'ı lenf nodu veya uzak me-tastaz ile gelir, rezeksiyon sonrası yarısı 5 yıl içinde ölür. Er-ken tanı ve tedavi yüz güldürücüdür (9).

KOLOREKTAL KANSER RİSK GRUPLARI

Orta derecede risk grubu: 50 yaş üzeri asemptomatik has-talar bu gruba girer. Bu hastalarda tarama şu şekilde yapılabilir: gaitada gizli kan (GGK) testi: her yıl, rektosigmoidoskopi: 5 yılda bir, kolon grafisi: 5-10 yılda bir, kolonoskopi: 10 yılda bir.

Yüksek risk grubu:

Birinci derece yakını hasta olanlar: 40 yaşından itibaren kontrol,

Adenomatöz polip nedeniyle polipektomi: 3 yıl sonra kolonoskopi, normale 5 yıl sonra kontrol,

FAP ailesindeki bireyler: Gen varlığı araştırması ve 18 yaş sonrası 1-3 yıl arayla kolonoskopi,

İnflamatuvar barsak hastalıklarında: Hastalığın başlangı-cından 8 yıl sonra artan kanser riski nedeni ile kolonoskopi ile izlem yapılmalıdır (8-10).

KLASİK TARAMA YÖNTEMLERİ

1. Gaitada gizli kan (GGK): Hemoglobinin psödoperoksi-daz aktivitesini ölçmeye yarayan guiac tabanlı testler kullanı-lır. Gaitada 2 ml kan bulunması testi pozitifleştirir. Kolorektal kanserlerde yalancı negatiflik oranı %50'dir. GGK (+) ise %25-41 kolon patolojisi tespit edilir (11).

2. Rektosigmoidoskopi: Kolorektal kanserlerin %50'si saptanabilmektedir. Vakaların 1/3'ünde proksimal kolonda neoplastik lezyonlar görülür. Üç yılda bir rektosigmoidoskopi yapıldığında mortaliteyi %60 oranında azaltır (9).

3. Çift kontrast kolon grafisi: Sensitivitesi kolonoskopi-den daha düşüktür. Bir cm'den küçük poliplerin %50-60, bir cm'den büyük poliplerin %70-80, stage I-II adenokanserlerin %70-90'nında tanı koydurucudur (12).

4. Kolonoskopi: Kolonik mukozayı incelemede altın stan-darttır. Her 5-10 yılda bir yapıldığında mortaliteyi %70 oranın-da azaltır. KRK'de kolonoskopinin sensitivitesi %95 olarak bu-lunmuştur. 50 yaştan başlayarak, her 10 yılda bir kolonoskopi yapılması en etkili kanser tarama çalışmasıdır (13).

YENİ TARAMA YÖNTEMLERİ

1. Dışkıda DNA tetkiki:

Noninvazifdir. Dışkıya dökülen kolorektal kanser hücreleri-nin DNA tetkiki yapılır. 3 genetik target kullanılır:

a) TP53 → mismatch-ligation assay

b) BAT26 → modifiye solid faz minisekans metodu

c) 2. ve 3. kodon K-ras mutasyonu dijital PCR based metod

Dışkıda DNA analizi: Kolorektal kanserde dışkıya dökülen hücrelerde 3 yöntemle:

1. Total nükleik asit preperasyonu,

2. Sequence-specific purification ve amplifikasyon,

3. Nokta mutasyonu ve Bat-26 analizi ile yapılır.

22 vakalık bir çalışmada, %91 oranında pozitif sonuç vermiştir (14,15).

2. FIT (Fecal immunochemical test)

- İmmunokimyasal yöntem ile bakılan GGK testi klasik GGK'dan daha hassas bir yöntem olarak geliştirilmiştir.
- Hemoglobin (Hb) tespiti guaiac testinden daha spesifiktir.
- Sadece insan Hb'ine spesifiktir.
- Üst gastrointestinal sistem ya da gıda kaynaklı Hb sindiri-me uğradığı için sonuçları etkilememektedir.
- Diyet kısıtlaması gerekmez, tek bir örnek yeterlidir.
- Aspirin kullananlarda daha doğru sonuç vermektedir.

Dışkıda DNA ve FIT yönteminin karşılaştırıldığı 9989 hastalık bir çalışmada, dışkıda DNA testinin sensitivitesi (%92.3), FIT yöntemine göre (%73.8) yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri düzey prekanseröz lezyon saptama oranları %42.4 ve %23.8 olarak saptanmıştır (16).

3. BT kolonografi (Virtual-Sanal kolonoskopi)

- Daha az invazif bir tarama testidir, ağrısız bir işlemdir, an-cak pahalıdır.

- İşlem 1 dakikadan daha kısadır, imajların aktarılması daha uzun sürer.
- Sensitivitesi ve spesifitesi, kanser ve polip için, %38 ve %86 düzeyindedir.
- Helikal tomografi ile yüksek rezolüsyonda kolona hava verilerek kolonun üç boyutlu görüntüleri alınır, majör komplikasyonlara neden olmaz.
- Halen 10 mm'nin üzerindeki poliplerde yararlı, 6-9 mm'lik poliplerde duyarlılık %60-65'dir (17).

4. Video (internet) aracılı eğitimi tarama

- Amaç; internet veya video kaset aracılığıyla halkı eğitmek,
- KRK taramasına ilgiyi artırmaktır (18).

5. Mikrosatelit içeren bölgelerin amplifikasyonu- genetik tarama

- HNPCK ailelerinde hMSH2 ve hMLH1 gen tayinleri yüksek riskli grupların belirlenmesinde yardımcı olabilir.
- FAP'li ailelerde APC gen mutasyonlarının gösterilmesi (19).

6. Dışkıda CEA mRNA tesbiti (PCR)

- 78 kolorektal kanser (KRK) ve 36 kontrol
- Fekal COX-2 mRNA ekspresyonu proksimal ve distal KRK arasında fark saptanmamıştır.
- Feçeste COX-2 mRNA'nın tümoral lezyondan kaynaklandığı düşünülmekle birlikte dökülen hücreler, inflamatuvar hücreler, tümör büyüklüğü gibi nedenlerden etkilendiği saptanmıştır (20).

7. Serolojik markerler: Karsinoembriyonik antijen (CEA)-CA19-9

- CEA preoperatif evrelemede ve postoperatif takipte kullanılır.
- Asemptomatik bireylerin taramasında etkin bir yöntem değildir.
- Postop nüks ve prognozu belirlemede kullanılır, taramada kullanılmaz.
- Hastaların %70'inde CEA yüksektir (21).

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;5:15-36.
2. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
3. Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *J Nat Cancer Inst* 1991;83:243.
4. Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Zeybek E, Danalıoğlu A. İç hastalıkları endoskopi ünitesi 6 yıllık alt gastrointestinal endoskopi sonuçları. *Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2005;3:131-4.
5. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H, Arslan İ, Yenice N. Şanlıurfa yöresi alt gastrointestinal sistem hastalıklarının dağılımı: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi kolonoskopi sonuçları. 10. Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi. 25-29 Eylül 2013, Kıbrıs. P-142, 216.
6. Yücel Y, Aktümen A, Aydoğan T, ve ark. Alt gastrointestinal endoskopisi: 1800 olgunun retrospektif analizi ve kolorektal kanser sıklığının belirlenmesi. *Endoskopi* 2015;23:6-8.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
8. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Fiedman LS, Brandt IJ (Eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006.
9. Keighley MRB, Williams NS. Colorectal Cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. In: Keighley MRB, Williams NS (Eds.) *Surgery of the Anus, Rectum & Colon*. 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999.
10. NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1999;13(5A):152-79.
11. Towler B, Irwig L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for CRC using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998;317:559-65.
12. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.
13. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:573-84.
14. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *New Engl J Med* 2002;346:311-20.
15. Seung MD, Giovanni T, Constance J, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858-65.
16. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New Engl J Med* 2014;370:1287-97.
17. Dykes CM. Virtual colonoscopy: a new approach for colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs* 2001;24:5-11.
18. Michael P, Russell H, Linda Kinsinger. Videotape-based decision aid for colon screening. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:761-9.

19. Terdiman JP, Gum JR Jr, Conrad PG, et al. Efficient detection of HNPCC gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology* 2001;120:21-30.
20. Hamaya Y, Yoshida K, Takai T, et al. Factors that contribute to faecal cyclooxygenase-2 mRNA expression in subjects with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102:916-21.
21. Sakamoto Y, Miyamoto Y, Beppu T, et al. Post-chemotherapeutic CEA and CA19-9 Are prognostic factors in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection after oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Res* 2015;35:2359-68.



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Bende bir yumurta var, sende bir yumurta var.
Ben sana bir yumurta versem, sen bana bir yumurta versen,
bende bir yumurta, sende bir yumurta olur.

Bende bir bilgi var, sende bir bilgi var.
Ben sana bir bilgi versem, sen bana bir bilgi versen,
bende iki bilgi, sende de iki bilgi olur.