

# Kolorektal kanser taramasında algoritma

Dr. Vedat GÖRAL

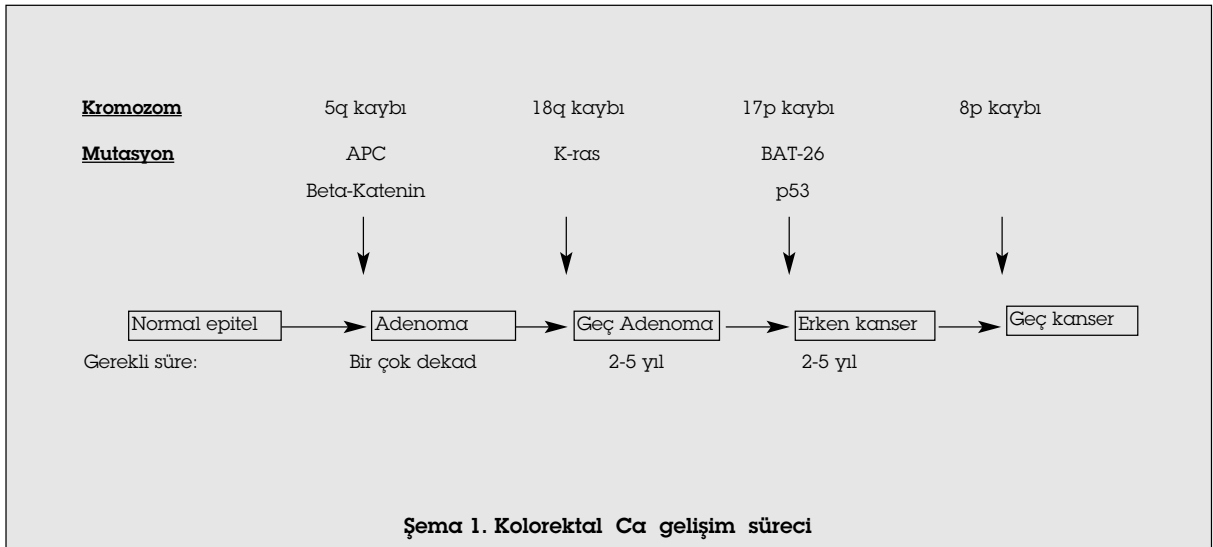
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

**K**olorektal kanser (KRK), dünyada en sık görülen 4. malign tümördür. WHO'ya göre her yıl 800.000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Kolorektal kanser gelişiminde ileri sürülen mekanizma, şema 1'de belirtilmektedir. En sık, ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da görülmektedir. Bütün kanserden ölümlerin, % 10-14' ünden sorumludur. Ancak, son yıllarda, KRK insidansı ve mortalitesinin, ABD'de, azaldığı bildirilmektedir. Premalign poliplerin çıkarılması, erken tanı, daha iyi tanı, daha etkili tedavi seçenekleri gibi sebepler, insidans ve mortalitenin azalmasına neden olmaktadır.

Vakaların 1/3'ü rektumda, 2/3'ü kolonda (özellikle sol kolon) lokalizedir. Son zamanlarda sağ kolonda

daha sık görüldüğü, sağ kolondaki insidansın daha fazla olduğu lehine veriler mevcuttur. Erkek ve kadın dağılımı genelde eşittir. Vakaların çoğu adenokarsinomadır, nadiren anal karsinoma, karsinoidler ve melanoma bulunur.

Kolorektal kanser taramasında amaç, preneoplastik ve erken malign lezyonları yakalamak ve tedavisini yapmaktır (1-8). Ayrıca, doğru testler ile yapıldığı takdirde, kanser insidansını ve mortalitesini azaltmaktır. Taramanın, ucuz, etkili, güvenilir ve uygulanabilir bir program dahilinde olması gerekir. Kolon kanser taramasının en önemli özelliği, tarama; kime yapılmalı, hangi yaşta yapılmalı, ne zaman yapılmalı, hangi test kullanılmalı, ne zaman taramaya son verilmelidir?



## KİME YAPILMALIDIR ?

- Tarama, KRK' in sık görüldüğü, KRK' in ciddi sorun ve yüksek ölüm oranına neden olduğu toplumlarda yapılmalıdır.
- Tarama, asemptomatik bireylere yapılır. 2000 yılında tavsiye edilen ve uygulanan, 50 yaş ve yukarındaki bireylerdir (Algoritma 1).
- Ailesinde kolorektal kanser öyküsü olanlarda, erken yaşlarda taramaya başlanmalıdır.

## TARAMA NASIL OLMALIDIR?

En çok uygulanan yöntem şöyledir;

- Yılda 1 kez dışkıda gizli kan testi
- Yılda 1 kez dışkıda gizli kan testi + flexible sigmoidoskopik (FS) inceleme
- Her 5 yılda bir FS + çift kontrastlı Ba'lu kolon grafisi
- Her 10 yılda bir kolonoskopik inceleme
- 40 yaş yukarındaki tüm bireylere yılda 1 kez dijital rektal araştırma,
- 50 yaş ve yukarısında her yıl GGK ve 3-5 yılda bir sigmoidoskopi (2 negatif araştırmadan sonra).

## NE ZAMAN TARAMA DURDURULMALIDIR?

Hekime ve hastaya bağlı olmalıdır. Taramanın amacına, hastanın yaşam kalitesine ve beklentisine göre değişir. Eğer, normal beklenen yaşam süresinden 5 yıl daha az yaşam süresi varsa, taramaya son verilmelidir. Yaşlılarda, tarama metotları daha az tolere edildiğinden dolayı, ileri yaşlarda taramaya son verilmesi gerekmektedir.

## ARAMAYA SON VERİLMELİDİR?

50 yaş ve yukarı (kadın-erkek) vakalarda, yıllık kolorektal kanser insidansının dağılımını, % 75 vakada sporadik olgular, % 15-20' sini aile öyküsü olanlar, % 5' ni HNPCC (herediter nonpolipozis kolorektal kanser) vakaları, % 1' ni FAP (familial adenomatöz polipozis), % 1' ni İBH grubu oluşturmaktadır. Kolorektal kanserde risk grupları Tablo 1'de gösterilmiştir.

## KOLOREKTAL KANSERDE GENETİK SENDROMLAR

Bu grupta, FAP ve HNPCC bulunmaktadır. Bunlarda genetik mutasyonlar mevcuttur. FAP ve

Tablo 1. Kolorektal kanser risk grupları

### 1. Orta derecede risk grubu

- 50 yaş üzerindeki asemptomatik popülasyon

### 2. Yüksek risk grubu

#### a) İBH

b) Adenomatöz polipozis ve HNPCC (Lynch1, Lynch 2)

#### c) Turkot sendromu, Oldfield' s sendromu

#### d) Jüvenil polipozis

e) Özgeçmişinde: Sporadik adenoma, kolorektal kanser, İBH, meme, over veya endometrial Ca olması

f) Soygeçmişinde: FAP, herediter flat adenoma, Gardner sendromu, sporadik kolorektal Ca / adenom olması.

HNPCC' li bireyler, % 80 civarında gen mutasyonu taşıyıcısıdır. Erken yaşlarda ve yüksek oranda Ca gelişir. Kolonda ve rektumda, multiple ve düz adenom' lar mevcuttur. Sendrom olduğu bilinenlerde, tarama gerekmez. Kolektomi en iyi çözümdür.

FAP: Polipozis koli olarak bilinirdi. Tüm kolorektal Ca' ların % 1' ini oluşturur. İnsidansı: 1/ 10.000 olup, otozomal dominant olarak geçer. APC geninde mutasyon vardır. Teşhiste, aile öyküsü önemlidir (Şema 2). Kolonda, 100 veya daha fazla sayıda, tubulovillöz adenomatöz polip vardır. Polipin teşhis edildiği yaş, 13-19 yaş arasındadır. Eğer, tedavi edilmezse 30' lu yaşlarda malign transformasyon ve senkron tümörler (hepatoblastoma, adrenal adenoma, desmoid hastalık, papiller tiroid Ca, pericampuller Ca) kaçınılmazdır. 40 yaş civarında % 100 civarında kolorektal kanser gelişir. Genetik olarak taşıyıcı olanlarda, 40 yaş civarında polip saptanır. Kemoprofilaktik (aspirin, sindirilmeyen nişasta v.s) tedavi, polip büyümesini azaltır.

HNPCC: HNPCC, otozomal dominant geçişlidir. Tanı Amsterdam ve Bethesda kriterlerine (Şema 3) göre konur (Tablo 2, 3 ). DNA tamir (MMR=Mismatch Repair Gen) genlerindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu mutasyonlar, tümör GF beta reseptör (RFLI) tümör süpresör geninde inaktivasyona ve bunun yanı sıra mikrosatelit instabilitesine yol açar. % 60 olguda, 2. kromozomda bulunan hMSH2 (human Mut S Homolog) geninde mutasyon vardır. Diğer olgularda, hPMS1 (2q) (%5), hMLH1(3p) (% 30), hPMS2 (7p) genlerinde mutasyon vardır. Sağ kolonda yerleşir. Lynch 1 ve Lynch 2 olarak 2

**Tablo 2. AMSTERDAM KRİTERİ (HNPCC)**

- 3 veya daha fazla kolorektal kanser (en az 2 jenerasyonda) olması, bunlardan birinin 1. dereceden akraba olması
- En az 2 jenerasyon, kolon kanserinden etkilenmeli
- Tanı konulan hastadan birinin, 50 yaş veya altında olması
- FAP ekarte edilmelidir

gruba ayrılır. İnvazif az differansiye münöz tümörler ve diğer tümörlere (endometrium, over, hepatobiliyer, deri) artmış eğilim vardır.

Kolorektal kanser taramasında, çeşitli stratejiler önerilmiştir. Bunlardan en önemlileri Tablo 4'de belirtilmiştir.

**Kolorektal Kanser Tarama Teknikleri :** Birkaç yöntemle yapılmaktadır.

**1. GGK: Guaiac ve immünokimyasal yöntemlerle yapılır.**

**2. Flexible sigmoidoskopi**

**3. Kolonoskopi**

**4. Çift kontrastlı Ba'lu kolon grafisi**

**5. Yeni tarama yöntemleri**

**Tablo 4. Kolorektal kanser tarama Stratejisi**

- Orta Risk Grubu** (50 yaş ve yukarındaki asemptomatik popülasyon):
  - Yıllık GGK
  - Flexible sigmoidoskopi (3-5 yılda bir)
- Yüksek Risk Grubu:**
  - < 55 yaş kolorektal kanser hastalarının 1. derece yakınları  
35-40 yaşından itibaren 2 yılda bir kolonoskopi veya çift kontrastlı kolon grafisi
  - FAP  $\approx$  10-20 yaşları arası proktoskopi
  - Lynch sendromu
    - 25 yaşından sonra 2 yılda bir kolonoskopi
    - 35 yaşından sonra yılda bir kolonoskopi
  - Ülseratif Kolitits
    - Pankolitide 8 yıldan sonra
    - Distal kolitide 12 yıldan sonra kolonoskopi
  - Polipektomi
    - 1 cm'den büyük veya villöz polipde, 3-5 yılda bir kolonoskopi
  - Kolorektal adenoma

**Tablo 3. MODİFİYE BETHESDA KRİTERİ (HNPCC)**

- Amsterdam 1 kriterine uygunluk
- 2 HNPCC kanserli birey olması (senkronöz/ metakronöz kolorektal kanser bulunması)
- Kolorektal kanserli birey ve 1. dereceden kolorektal kanserli akraba olması
- 50 yaş altında kolorektal veya endometrial kanser bulunması
- 50 yaş altında sağ kolorektal kanser ve histolojide undifferansiye pattern olması
- 50 yaş altında taşlı yüzük hücreli kolorektal kanser
- 40 yaşın altında kolorektal adenoma

**GGK:** Nonspesifik bir testtir. GGK ile tarama, ilk defa 1967 yılında, Gregor tarafından ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalarda, GGK pozitifliği saptanan vakalarda, çift kontrastlı Ba'lu kolon grafisi ve kolonoskopi önerilmektedir. Dışkıda 2 cc kan olması, GGK için yeterlidir. GGK testini etkileyen faktörler; kırmızı et (hem nedeniyle), şalgam, baryırturpu yenilmesi (peroksidaz aktivitesi nedeniyle), salisilat alınımlı false pozitif, vit. C alınımlı ise false negatif etki yapar. GGK tayini yapılırken bunlara dikkat edilmelidir. Pozitif prediktif değeri % 2-50' dir (4,7,8). Bir çok küçük kanser ve prekanseröz lezyonlarda, negatif sonuç verebilir. GGK testi, hidrojen peroksit ilavesinden önce, dışkının rehidrate edilmesi ile daha iyi sonuç verir. Tekrarlayan pozitiflikte, Ba'lu çift kontrastlı kolon grafisi veya kolonoskopi yapılmalıdır. Yıllık GGK taramaları, KRK mortalitesini % 15-35 oranında azaltmaktadır. Tablo 5'de GGK testi ile yapılan bir kitle tarama çalışması ve takip sonuçları verilmektedir. Guaiac metodu ile GGK tayini yapan başlıca testler: Hemoccult (Smith-Kleine Diagnostic), HemoFEC, Fecatwin, Hemoccult Sensa II, Hemocare gibi testlerdir. Hemoccult II Sensa, Guaiac testinin bir versiyonu olup, yüksek sensitiviteye sahiptir. Guaiac testi, peroksidaz aktivitesi için kullanılır. Kanser için çok spesifik değildir. Üst ve alt GİS kanamalarında pozitifdir. HemeSelect testi, spesifik olarak Hb ile reaksiyona girer. İmmünokimyasal bir testtir. Daha spesifiktir. Sadece alt GİS kanamasını saptar. Bu test ile alt ve üst GİS kanamalarının ayrımı yapılabilmektedir. Üst GİS'den kanama olduğu zaman Hb barsakların üst kısmından emilir, ancak alt GİS kanamalarında barsaktan emilemez ve pozitif sonuç, alt GİS kanamasını gösterir.

**Tablo 5. GGK Kitle tarama sonuçları**

Yer	Populasyon	Pozitiflik Oranı	Tanısal Değeri Adenoma ve Ca(%)	Duke A ve B Ca(%) Tarama Grubu	Kontrol
Göteborg	27.000	1.9	22	65	33
Nottingham	150.000	2.1	53	90	40
New York	22.000	1.7	30	65	33
Minnesota	48.000	2.4	31	78	35
Fühnen	62.000	1.0	58	81	55

**FS'de** adenomatöz lezyon saptandığında tüm kolonu incelemek için kolonoskopi yapılmalıdır. Çünkü, vakaların 1/3'ünde de proximal kolonda neoplastik lezyonlar bulunabilir. 3 yılda bir yapıldığında, mortaliteyi % 60 oranında azaltır.

**ÇKKG:** 1 cm'den küçük poliplerin % 50-80, 1 cm'den büyük poliplerin % 70-90, stage I ve II adenokarsinomaların % 70-90' nında tanı koydurucudur. Tek kontrastlı kolon grafisi çekilmişse, bu FS ile konfirme edilmelidir.

**KS:** Tarama ve rezeksiyon amaçlı kullanılır. Kolonik mukozayı incelemede gold standarttır. Bütün tarama testlerinin son ortak noktasıdır. Her 5-10 yılda bir yapıldığında, mortaliteyi % 70 oranında azaltır. Perforasyon, kanama gibi komplikasyonlar, 1/10.000 civarındadır.

## YENİ TARAMA TEKNİKLERİ

**1. Dışkıda DNA tetkiki:** Noninvazifdir (12). Dışkıya dökülen kolorektal Ca hücrelerinin DNA tetkiki yapılır. 3 genetik target (TP53, BAT26, ve K-ras) kullanılır.

a) TP53→mismatch-ligation assay

b) BAT26 →modifiye solid faz minisekans metodu

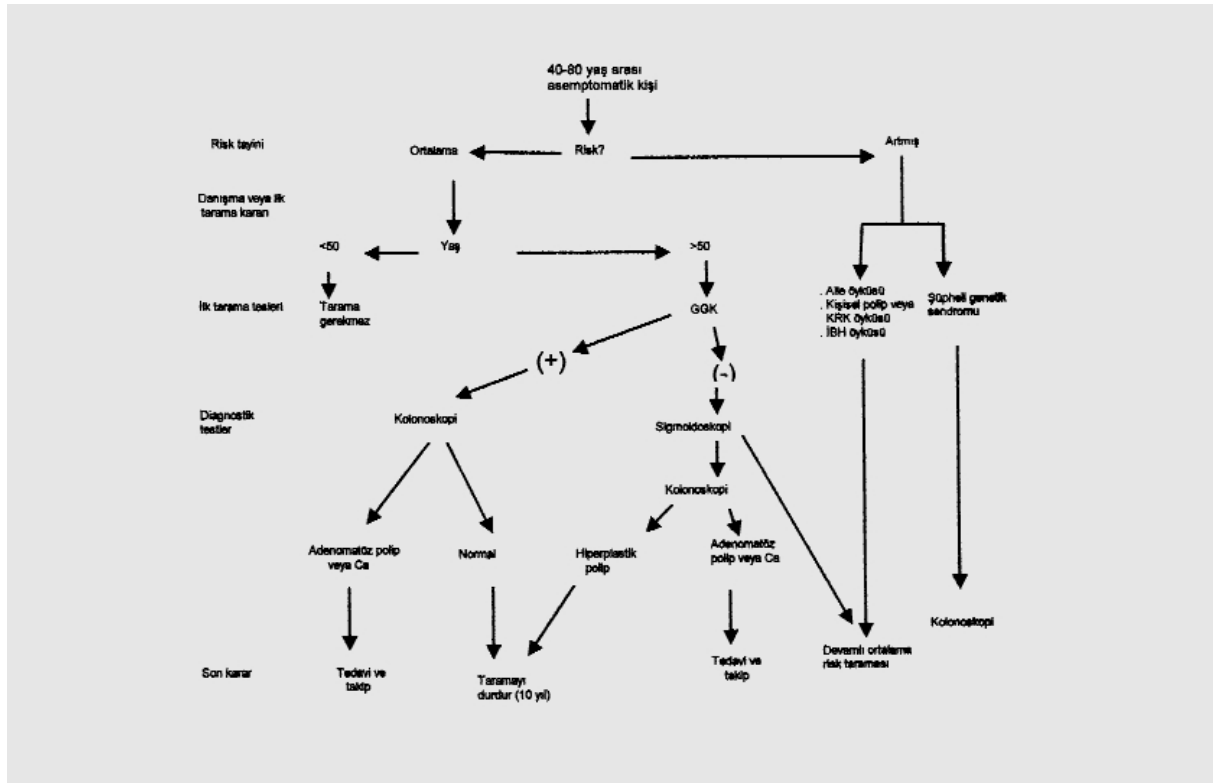
c) 12. ve 13. kodon K-ras mutasyonu dijital PCR-based metod

**2. CT kolografi (Virtual colonoscopy)**

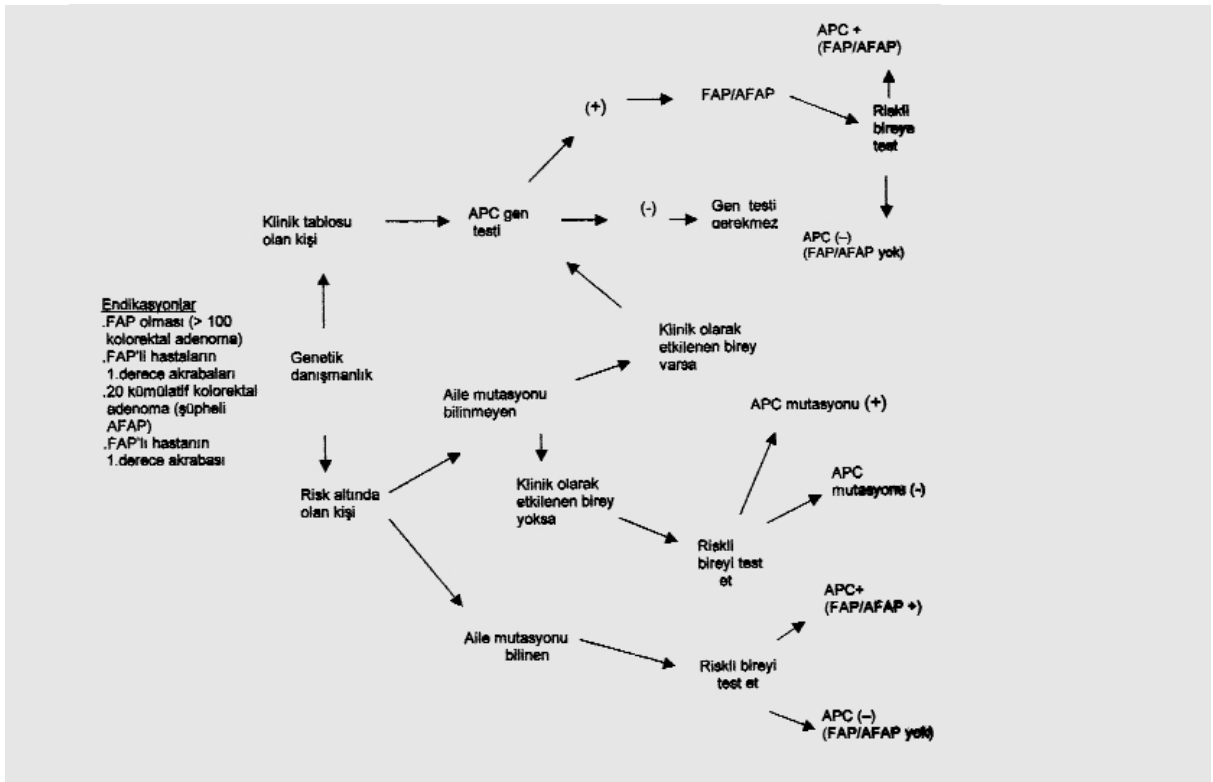
**3. Video** (internet) aracılı eğitilmiş tarama (13). Amaç; internet veya video kaset aracılığıyla halkı eğitip, KRK taramasına ilgiyi artırmaktır.

**Tablo 6: Normal, orta ve yüksek risk gruplarında tarama metodları (American Cancer Society 1997 Önerisi).**

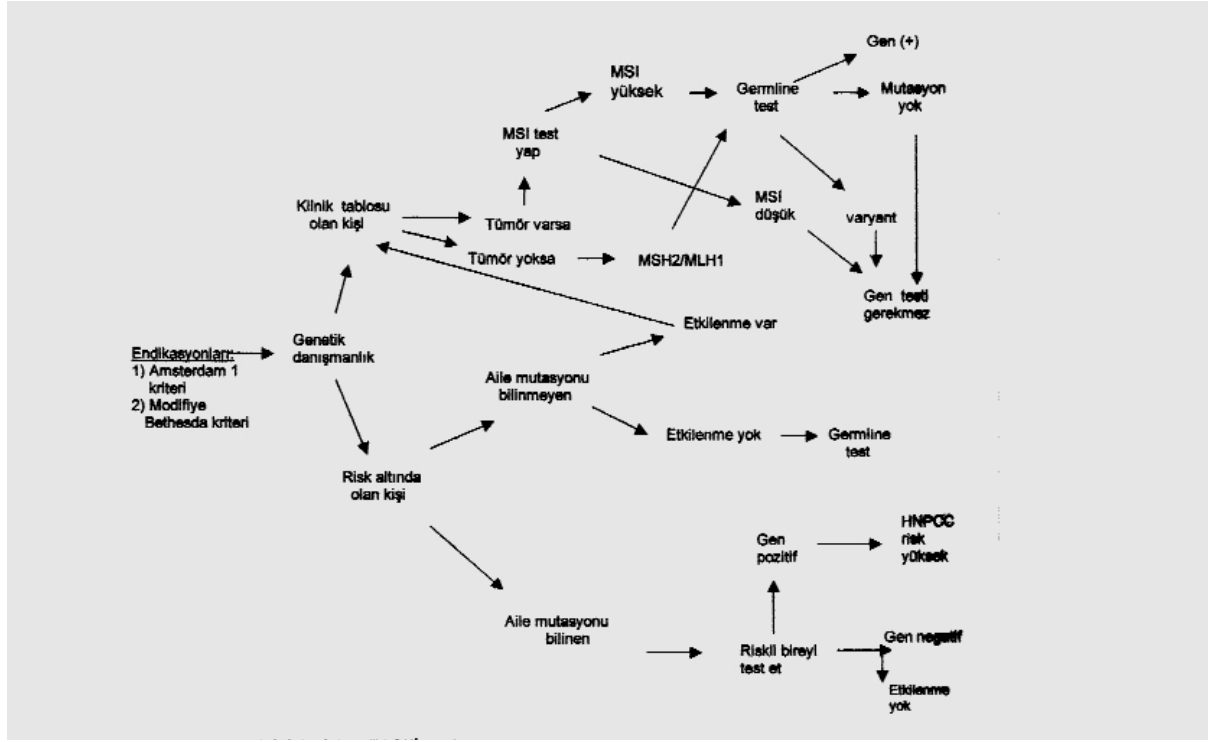
<b>Normal Risk Grubu (ACS-1997)</b>			
Risk	Öneri	Başlama Yaşı	İnterval
50 yaş ve yukarıdaki herkes	GGK+FS veya	50 yaş	GGK her yıl FS 5 yılda bir
<b>Orta dereceli Risk Grubu (ACS-1997)</b>			
Risk	Öneri	Başlama Yaşı	İnterval
1cm'den küçük adenomatöz polip	Kolonoskopi(KS)	Polip teşhis edildiğinde	Polipektomiden sonra 3 yılda bir KS veya ÇKKG
1 cm'den büyük adenomatöz polip	KS	Polip teşhis edildiğinde	Polipektomiden sonra 3 yılda bir KS veya ÇKKG, eğer normal ise 5 yılda bir
KRK rezeksiyonu varsa	KS veya ÇKKG	Rezeksiyondan 1 yıl sonra	Eğer normalse, 3 yılda bir KS veya ÇKKG. Yine normalse 5 yılda bir
60 yaş altındaki akrabada KRK varsa, veya 2 veya daha fazla 1.derece akrabada KRK varsa	KS veya ÇKKG	40 yaşında veya en genç akrabasının yaşından 10 yaş önce	Her 5 yılda bir
Diğer akrabalarda KRK varsa	50 yaşından önce normal tarama yapılmalıdır		



Algoritma 1. Kolorektal kanser tarama yöntemi



Şema 2. FAP gen testi (2001)



Şema 3. HNPCC gen testi (2001)  
MSI: Microsatellite Instability

4. Mikrosatelit içeren bölgelerin amplifikasyonu (HNPCC)

5. Dışkıda CEA mRNA tesbiti (PCR ile).

**CT kolografi (Virtual kolonoskopi):** Daha az invazif bir tarama testidir (14). Ağsız bir işlemdir, ancak pahalıdır. İşlem 1 dak.dan daha kısadır. Ancak, imajların aktarılması, daha uzun sürer. Sensitivitesi ve spesifitesi, kanser ve polip için, % 38 ve % 86 düzeyindedir.

**Dışkıda DNA analizi:** Kolorektal kanserden dışkıya dökülen hücrelerde yapılır (15,16).

- Total nükleik asit preperasyonu.
- Sequence-specific purification ve amplification.
- Nokta mutasyonu ve Bat-26 analizi yöntemleri ile yapılır. 22 vakalık bir çalışmada, % 91 oranında pozitif sonuç vermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ole Kronborg. Screening for early colorectal cancer. World J Surg 2000; 24:1069-1074.
2. John IA, Lucinda C, Michael S, et aal. New colorectal screening guidelines: what to expect and when to stop. The Medical Journal of Allina 1998;7(2), 1-4.
3. Bernie T, Les I, Paul G, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. BMJ1998; 317:559-565
4. Bond JH. Faecal occult blood test screening for colorectal cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002 Jan;12(1):11-21.
5. Winawer J, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112(2), 601-635.
6. Souza RF. A molecular rationale for the how, when and why of colorectal cancer screening. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1998; 15 (4), 451-462.
7. David AL, David GW, et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. N Eng J Med 2001;345:555-560.
8. Jack SM, Timothy RC, John HB, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal can-

- 
- cer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-1607.
9. Jonayhan PT, James RG, Peggy GC, et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology* 2001;120:21-30.
  10. Giardiello FM, Bresinger JD, Peterson GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
  11. David AA, Joel ES, Kevin AB, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-1227.
  12. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, Boynton K, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet* 2002 Feb 2;359(9304):403-4.
  13. Michael P, Russell H, Linda Kinsinger. Videotape-based decision aid for colon screening. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:761-769.
  14. Dykes CM. Virtual colonoscopy: a new approach for colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs*. 2001 Jan-Feb; 24(1):5-11.
  15. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ, Hamilton SR, Boynton K, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *Engl J Med* 2002 Jan 31; 346(5): 311-20.
  16. Seung M.D, Giovanni T, Constance J, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001.93, 11, 858-865.