

# Kolon tümör markerleri ve GGK taramaları

Dr. Gonca TATAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**K**olorektal kanser premalign döneme saptandığı takdirde engellenebilen ve erken teşhis edilirse kür sağlanabilen bir hastalıktır. Kolorektal kanserlerin ortalama %90'ı adenomadan gelişir geri kalan %10'nun gelişiminde özellikle herediter fatörler ve inflamatuvar nedenler rol oynar. Normal kolorektal mukozadan adenoma ve takiben kanser gelişimi 7-12 senede tamamlanır. Kanser veya adenom gelişiminin erken, asemptomatik dönemde saptanması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır. Erken tanı için biyoloji markerler ve tarama yöntemleri kullanılır.

## TÜMÖR MARKERLERİ

Kolon mukozasındaki kanseröz veya prekanseröz değişikliklerin serolojik, kolon mukozası veya fekal materyalden tesbiti esasına dayanır (Tablo 1).

Seroloji tümörmarkerlerinden günümüzde en yaygın kullanılan karsinoembriyojenik antijen tayinidir. Ancak erken tanı ve tarama testi olarak yeterince sensitif değildir. Duke A evresinde hastaların ancak %12'sinde yüksek bulunur. Serumda yükseklik oranı hastalığın evresi ilerledikçe artar Evre B ve C'de %67 oranında yüksek saptanır. Bu nedenle CEA erken tanı yönteminden ziyade opere kolon kanserlerinin rekkürens açısından takibinde kullanılır.

Karbonhidrat抗jenlerinden CA-50, CA-72, CA-195, CA-242'nin Duke B ve C'de sensittivitesi %30-40 gibi düşük orandadır. Human corionic gonadotropin, Prolaktin ve Testesteron da ilerlemiş kolorektal kanser olgularında marker olarak kullanılabilir.

O'Brien ve ark. riskli grupta kolorektal mukozaya ait biyolojik markerleri incelemiştir.

\*Anormal hücre proliferasyonu (ornitin dekarboksilaz aktivitesi, sitometrik tayin). \*musin sentezinde değişiklikler (sialomusin, galactose oxidase..) \*kan grubu ve karbonhidrat antijen ekspresyonu.

Araştırmacılar bu parametrelerin potansiyel biyolojik marker olduğunu ileri sürmüştür. Yaygın kullanım için henüz yeterli teknolojik gelişim sağlanamamıştır.

Kolorektal kanserli hastaların lümene geçen tümör materyallerinde K-ras onkojen mutasyonları saptanır ve fekal örneklerde gösterilebilir. Calprotectin bir nötrofil lökosit proteinidir ve az miktardaki spot gayta örneğinde ölçülebilir. Sensitivitesi kolorektal kanser için %91 ve neoplastik poliplerde %82'dir, sağlıklı kontrol grubunun ancak %3'ünde yüksek bulunmuştur. Ancak Frommer ve ark. diğer bir çalışmada karsinoma için sensitiviteyi %68, adenoma için %4,4 olarak bulmuşlardır.

**Tablo 1.** Kolorektal kanser biyolojik markerleri

● Serolojik	Duke B, C (sensitivite)
- CEA	% 66
- CA-19-9	% 30
- CA-50	% 30
- CA-72	% 40
- CA-195	% 30
- CA-242	% 30
- HCG	% 53
- Prolaktin	
- Testosteron	
● Rektal mukoza	
- Ornitin dekarboksilaz	
- Musin sentez ve yapısı (Sialomusin, Sham's testi)	
- Kan grubu ekspresyonu (Lewis x)	
● Fekal materyal	
- Ras on oogen mutasyonu	
- Calprotectin (sensitivite: CA %91, neoplastik polip %82)	
● Moleküler-genetik	

dir. Bu nedenle calprotectin özellikle adenomadan ziyade kanamayan kolorektal neoplaziler için spesifik bir marker gibi gözükmektedir.

Moleküler genetik çalışmaları ile Ülseratif kolitte displazi ve neoplazik potansiyelin erken tanımı için \*Kolon mukoza biyopsilerinde aneuploid DNA \*P53 allel kaybı ve Familial adenomatöz polipozis in genetik tanısı için \*5. kromozomda q21 lokusunda FAB gen

**Tablo 2.** Kolorektal kanser için risk grupları

- **Orte derecede risk**  
-50 yaş üzerindeki asemptomatik popülasyon
- **Yüksek risk**
  - **Özgeçmişinde**
    - Sporadik adenoma
    - Kolorektal kanser
    - Inflamatuar barsak hastlığı
    - Meme, over veya endometriyal CA
  - **Soygeçmişinde**
    - Familyal adenomatöz polipozis
    - Herediter flat adenoma sendromu
    - Gardner sendromu
    - Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu
    - Sporadik kolorektel kanser
    - Sporadik kolorektal adenomu

lokalizasyonu tayini erken tanı amacı ile kullanılabilir.

## GAYTADA GİZLİ KAN TESTLERİ

Kolorektal kanser açısından orta derecede risk taşıyan grup; 50 yaş üzerindeki asemptomatik popülasyondur.

Yüksek risk taşıyan grup ise;

### Özgeçmişinde

- Sporadik adenoma,
- Kolorektal kanser,
- İnflamatuar barsak hastlığı
- Meme, over veya endometrial kanser

**Tablo 3.** Kolorektal kanser tarama yöntemleri

Metod	Sensitive (Adenoma-Ca)	Tanısal Değeri	Mortaliteye etkisi
GGK			
Gualac	%11-20 ..... %26	%5.6	%33
İmmünokimyasal	%11-41 ..... %67	%7.5	%33
Flexible sigmoidoskopı	%40	%74	%45
Kolonoskopi	%85	-	%85
Çift kontrast kolon grafi	%75-90	-	%85

**Tablo 4.** GGK kitle tarama sonuçları

Yer	Popülasyon	Pozitiflik Oranı (%)	Tanışal Değeri (Adenoma ve CA) (%)	Duke A ve B kanser (%) Tarama Grubu	Kontrol
Göteborg (İsveç)	27.000	1.9	22	65	33
Nottingham (İng)	150.000	2.1	53	90	40
New York (ABD)	22.000	1.7	30	65	33
Minnesota (ABD)	48.000	2.4	31	78	35
Fünen (Dan.)	62.000	1.0	58	81	55

**Soygeçmişinde**

- Familyal adenomatöz polipozis,
- Herediter flat adenoma sendromu,
- Gardner sendromu,
- Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu,
- Sporadik kolorektal kanser,
- Sporadik kolorektal adenoma.

Yüksek risk taşıyan bu grupların çeşitli tarama yöntemleri ile yakın takibe alınması mortalite ve morbiditeyi düşürebilmektedir (Tablo 2).

Klasik tarama yöntemleri gaitada gizli kan, flexible sigmoidoskopi, kolonoskopi veya çift kontrast kolon grafisiidir (Tablo 3).

Gaytada gizli kan, guaiac veya immünokimyasal metodlar kullanılarak bakılabilir. Ucuz, kolay pratik fakat erken tanıda sensitivitesi düşük bir testtir. Noninvaziv olması geniş kitle taramalarını mümkün kılar (Tablo 4).

Guaiac testi kullanılarak yapılan en kapsamlı çalışma Mandel ve ark. tarafından yürütülen Minnesota kolon kanseri kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada 50 yaşını (50-80 yaş) üzerindeki asemptomatik 46,551 kişiyi yıllık, 2 yıllık tarama ve kontrol gruplarına ayırarak takip etmişlerdir. 3 farklı gaita örneğinden 2 slayt şeklinde uygulanan testlerin %83'ü rehidratasyon uygulanarak değerlendirilmiştir. Kolorektal kanserden yıllık mortalite hızı

Yıllık takip edilen grupta 5.88/1000

2 yılda bir takip edilen grupta  
8,33/1000

Kontrol grubunda  
8,83/1000'dir.

- Yıllık takip ile kolorektal kanserden ölümlerin %33 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir.
- Yıllık GGK tayinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Dukes D lezyonlarını azalttığı saptanmıştır.
- Aynı çalışmada rehidrate GGKT için sensi-

**Tablo 5.** GGK tayin metodlarının karşılaştırılması

\*n = 496 hasta

	Gualac	BM Colon Alb
	Sensitivite	Sensitivite
Adenoma	% 28	% 72
Karsinoma	% 75	% 75

\*W. Fischbach et al Aschaffenburg Germany Gastroenterology, Vol 110 No. 4 A. 512, 1996.

**Tablo 6.** Kolorektal kanser tarama stratejisi

- **Orta risk grubu**
  - Yıllık GGK
  - Flexible proktosigmoidoskopi, 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 kontrast grafi
  - FAP
    - 10-20 yaşlar arası proktoskopİ
  - Hereditler nonpoliposis kolorektal kanser
    - 25 yaşından sonra 2 yılda bir kolonoskopi
    - 35 yaşından sonra yılda bir kolonoskopi
  - ülseratif kolitis
    - Pankolitiste 8 yıldan sonra
    - Distal kolitiste 12 yıldan sonra kolonoskopi
  - Polipektomi
    - 1 cm'den büyük veya vilöz yapıda 3-5 yılda bir kolonoskopi

tivite %92 ve rehidrate edilmemiş GGKT için sensitivite ise %81 olarak daha yüksektir. Rehidratasyon metodu ile pozitivite 3-4 misli artırilabilmektedir.

*Guaiacmetodu ile GGK tayini yapan testler;*

Hemoccult  
hemoFEC,  
Colo-Rectal,  
Fecatwin,  
Hemoccult Sensa,  
Hemocare.

Son 5 yılda kullanımı yaygınlaşan immünonokimyasal metod ile GGK tayini guaiac metodu göre özellikle adenoma için daha sensitif ve tanışal değeri daha yüksektir. (Tablo 5). Immünonokimyasal metod ile insan hemoglobini veya albuminine karşı geliştirilmiş antikorlar kullanılmaktadır.

*Hemoglobin tayin eden testler;*

HemeSelect,  
OC-Hemodia,  
ImmuDiA-HemSp,  
Feca-Eia  
Hemolex...

*Albumin tayin eden testler;*

BM-Test Colon Albomin.

Kolorektal kanser açısından orta derecede risk taşıyan 50 yaş üzerindeki grup ve yüksek risk taşıyan grup için uygulanabilecek tarama stratejileri aşağıda gösterilmiştir. (Şekil 6).

Orta risk grubunda yıllık GGK ve/veya 3-5 yılda bir proktosigmoidoskopi, yüksek risk grubunda risk derecesine bağlı sıklıkta kolonoskopik takip günümüzde kolorektal kanserden korunmak için tavsiye edilen yöntemlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for occult blood. N Engl J Med 1993; 328:1365-71.
2. Winawer SJ, St John DJ, Bond JH et al. Prevention of colorectal cancer: Guidelines based on new data. Bull WHO 1995; 73: 7-10.
3. Hart AR, Wicks ACB, Mayberry JF: Colorectal cancer screening in asymptomatic populations. Gut 1995; 36: 590-598.
4. Beauchamp RD, Peeler MO, DuBois RN. Recent advances in the management of colorectal polyps. Current Opinion in Gastroenterology 1996; Jan Vol 12:12-17.
5. O'Brien MJ, Winawer S, Zauber A et al.: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasias in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990; 98: 371-379.
6. Frommer D.J et al: Gastroenterology 1996 Vol 110, No 4 A513.