TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA
(PİLOT ÇALIŞMA)

Dr. Ozan ŞEN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Ayhan KUZU

ANKARA
2008

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA
(PİLOT ÇALIŞMA)

Dr. Ozan ŞEN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Ayhan KUZU

ANKARA
2008

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlık eğitimi boyunca bilgi, beceri ve hoşgörüsü ile bizleri destekleyen ve yol gösteren cerrahi mesleğimi öğrenmeye başlamamda emeği geçen tüm klinik öğretim üyelerine ve uzmanlarına, tez çalışmamın hazırlanmasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tezimin her aşamasında büyük emeği geçen değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Ayhan Kuzu'ya sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ozan ŞEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR iv
RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 3
2.2. İnsidans 4
2.3. Etiyoloji 5
2.3.1. Çevresel Faktörler 5
2.3.2. Yaş 5
2.3.3. Aile Öyküsü 5
2.3.4. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı 8
2.3.5. Diğer Faktörler 9
2.3.6. Koruyucu Faktörler 9
2.4. Kolorektal Karsinogenez Ve Öncü Lezyonlar 11
2.5. Kolorektal Kanser Önlenebilir Bir Hastalıktır 15
2.6. Kolorektal Kanserde Tarama 16
2.6.1. Risk Grupları 17
2.6.2. Tarama Yöntemleri 18
2.6.3. Risk Gruplarına Önerilen Protokoller 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 40
6. ÖZET 44
7. SUMMARY 45
8. KAYNAKLAR 46

KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D : Amerika Birleşik Devletleri

HNPCC : Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser

FAP : Familial Adenomatöz Poliposis

NSAI : Non – steroidal Antiinflamatuar

ml : Mililitre

mg : Miligram

kg : Kilogram

iv : İntravenöz

RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Kolorektal kanserlerin oluşum şekilleri 6

Şekil 2.2. Normal kolon mukozası ve aberan kript odağı 12

Şekil 2.3. Kolondaki poliplerin görünümü.....12

Şekil 2.4. Adenoma – Karsinoma sekansı.....13

Şekil 4.1. Tarama sonucu saptanan sesil ve saplı polip oranı 35

Şekil 4.2. Tarama sonucu saptanan poliplerin lokalizasyon şeması.....35

Şekil 4.3. Tarama sonucu saptanan kitlelerin lokalizasyon şeması.....36

Resim 3.1. Bireylere yönelik hazırlanan bilgilendirme posterleri.....29

Resim 3.2. Bireylere yönelik hazırlanan bilgilendirme broşürü 30

Resim 3.3. Polip tarama bilgi formu 30

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kolorektal poliplerin sınıflandırması 13

Tablo 2.2. Risk gruplarının özellikleri ve önerilen tarama protokolleri.....26

Tablo 4.1. Bireylerin sosyodemografik özellikleri.....32

Tablo 4.2. Risk gruplarına göre tarama sonuçları 33

Tablo 4.3. Genel tarama sonuçları.....34

Tablo 4.4. Tarama sonucunda poliplerin demografik özellikleri 36

Tablo 4.5. Risk gruplarına göre tarama sonuçları 37

Tablo 4.6. Tarama sonucu saptanan lezyonların histopatalojik özellikleri 38

Tablo 4.7. Kanser saptanan bireylerde uygulanan tedavi.....39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen 3. kanser olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2., bayanlarda 3. sıradadır (1). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; en sık görülen kanserler arasında kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır (2).

Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser vakası bildirilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistikleri 2003 yılı verilerine göre 42000'i (%28) rektal karsinom olmak üzere 147500 yeni kolorektal karsinom vakası tespit edilmiştir. Bunlardan 57100 kişi tedaviden sonra kanserden ölmüş, ölüm oranı %39 veya yaşam oranı %61 olarak saptanmıştır (3). Yapılan çalışmalarda bir kişide hayatı boyunca kolorektal kanser gelişme riskinin yaklaşık %5-6 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bir kişinin kolo-rektal kanser nedeni ile kaybedilme riskinin yaklaşık %3 olduğu saptanmıştır. Son 50 yılda kadınlarda kolorektal kanserden ölüm azalırken, oran erkeklerde değişmemiştir (4,5,6).

Kolorektal kanserlerde yaşam, hastalığın teşhis esnasındaki klinik ve patalojik evresiyle yakın alakalıdır. Kolorektal kanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı erken tanı konan lokalize hastalıkta %90; regional yayılım gösteren hastalıkta %40-60; yaygın metastaz durumlarında ise %6 oranlarında değişmektedir (5). Bu da göstermektedir ki kolorektal kanserler erken yakalanır ve tedavi edilirse bir çok hastanın bu hastalıktan kaybedilmesi önlenebilecektir.

Epidemiyolojik veriler kolorektal kanserlerin önlenmesi veya sıklığının azaltılmasına yönelik çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir. Bu konuda ne yazık ki ülkemiz kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmadan yoksundur ve düzenli kanser kayıt programları da yoktur.

Hastalıkları gelişmeden önlemek, erken evrede yakalayabilmek ve başarı ile tedavi edebilmek için sağlıklı bireylerin sağlık kontrolünden geçirilmesine tarama işlemi denir. Tarama testlerinin yaygın kullanımı ile kolorektal kanserlerin mortalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde batı toplumlarında sınır olan 50 yaş üzerindeki bireylere tarama yapılmadığı için, hastalar genellikle hastalığın ileri evrelerinde hekime başvurmakta ve kolorektal kanserlerde tedavi şansı azalmakta; kolorektal kanser nedeni ile ölüm oranı artmaktadır. Batı toplumlarında kimlerin tarama testine tabi tutulacakları (risk altındaki bireyler) ve bu bireylerin ne şekilde taranacakları belli iken ne yazık ki ülkemizde bu kriterler bile henüz tam olarak oturmuş değildir. Ailesinde kolorektal kanser hikayesi olan bireylerde bu kanserin gelişme riski normal topluma göre dört kat arttığı halde, bu gruptaki bireylere bile yeterli tarama programları uygulanamamaktadır.

Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı önceden var olan bir adenom zemininde gelişir. Bu nedenle tarama ve erken tanı ile kanser gelişimi olmadan hastalığı tedavi etmek mümkün olabilmektedir. Kolon ve rektum kanserlerinin erken tanı amaçlı taramalarında birçok yöntemden yararlanılabilir. Tarama testlerinin amacı; bireylerde bulunan, kanserleşme riski olan poliplerin fazla büyümeden ve kanserleşmeden yakalanması ve bunların erken evrede tedavi edilmesidir. Her ne kadar son yıllarda kadınlarda meme ve serviks, erkeklerde prostat kanseri ile ilgili toplumumuzu bilgilendirmeye yönelik tarama ve erken tanı amaçlı programlar geliştirilmişse de erken tanı ve tedavi ile tamamen küratif olan kolon ve rektum kanserleri ile ülkemizde halen birçok hastanın kaybediliyor olması çok üzücüdür.

Çalışmada amacımız; kolorektal kanserlerde risk grubuna giren bireyleri taramak ve bu bireylere erken tanı ve tedavi olanağı sağlamaktır. Amacımız bu pilot çalışma sonucunda, ülkemizdeki ailesel kolorektal kanser sıklığını belirlemek ve risk grubundaki bireylere yönelik toplum tabanlı bilgilendirme ve tarama programlarının oluşturulmasında öncülük edecek veriler elde etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler dünyanın değişik toplumlarında farklı sıklıkta görülen onkolojik bir sorundur. Sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelerden daha fazladır. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde de kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle 75 yaş üzerinde kolorektal kanser en sık görülen kanserdir. Bu figürler başta ülkemiz olmak üzere gelişmekte ve endüstrileşmekte olan toplumlarda da kolorektal kanser sıklığının giderek artacağına işaret etmektedir (1,6).

İstatistiksel bilgilerin güvenilir olduğu ABD'de kolorektal kanserler; erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir. ABD'de 2003 yılında 147500 yeni kolorektal kanser tanısı konmuş ve 57100 Amerika'lı kolorektal kanserden ölmüştür. Kolorektal kanserlerden ölüm bütün kanserlerden ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır (3).

Ülkemizde 1997 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kolorektal kanserler; erkeklerde en sık görülen kanserler arasında dördüncü sırada (%5,85), kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır (%7,23). Yine Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; en sık görülen kanserler arasında kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır (2).

ABD'de kolorektal kanser vakalarının %30-40'ını erken evre kanserler oluştururken, bu oran ülkemizde ne yazık ki çok daha düşüktür. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada; 1985-2001 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen toplam 1771 hastanın retrospektif analizi yapılmış ve hastaların ancak %18'inin (231) erken evre (T1+T2) kanser olduğu saptanmıştır (7).

2.2. İnsidans

İnsanlarda ömür boyu kolorektal kanser gelişme riski %6 olup bütün ırklar kombine şekilde değerlendirildiğinde erkeklerde %40 daha fazla görülmektedir. ABD'de yapılan çalışmaların ortak analizlerinde kolorektal kanser sıklık hızı 1980 ortalarına kadar artarken 1985'ten itibaren azalmaya başlamıştır. Sıklıktaki azalma için değişik faktörlerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, toplumun diyet ve yaşam şekli değişikliği ile kolorektal kanser insidansının %66-75 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (8). Benzer şekilde diyet değişikliği ve fiziksel aktiviteyi artırmanın insidans oranlarındaki azalmada rolü olabileceği ileri sürülmüştür (9). Diyetsel faktörler dışında aspirin ve non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımının rolü (10) ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmış olmalarının da kanser insidansındaki düşüşün nedeni olabileceği belirtilmiştir (11).

Aynı zaman dilimi içinde sıklığında azalma olmasına rağmen özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere çıkan kolon kanserlerinde artış gözlenmiştir. 1988-1993 arasında proksimal tümör görülme sıklığı %51'den %55'lere yükselmiştir (12).

Kolorektal kanser görülme oranları dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika, kuzey ve batı Avrupa gibi ülkelerde yüksek olan kolorektal kanser sıklığı Afrika ve Asya gibi düşük bölgelerden 10 kat daha fazladır. Bu coğrafi farklılıkların; genetik yatkınlık yanında, diyetsel ve çevresel faktörler etkisiyle oluştuğu kabul edilmektedir (13).

ABD en yüksek kolon kanseri insidans oranlarına sahip olduğu halde, en düşük mortalite hızına sahip ülkelerden biridir. ABD'de tedavi edilen bütün kolorektal kanserlerin %61'i 5 yıllık yaşam oranları göstermiştir. En düşük 5 yıllık yaşam oranları %32 ile Çin ve %30 ile Avrupadan bildirilmiştir. 1970'lerden itibaren tedavideki ilerlemelerin kolorektal kanser mortalitesindeki düşüşün nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (13).

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Çevresel Faktörler:

Kolorektal kanserlerin aynı coğrafi bölgede yaşadığı halde farklı yaşam tarzları olan insanlarda farklı olması, kanser gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösterir. Günümüzde kolorektal kanserler için tanımlanan en önemli risk faktörü beslenme alışkanlığı ve fizik aktivitedir. Özellikle hayvansal yağlar, et ve yüksek kalori içeren diyetle kolon kanseri arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Fiziksel aktivite ile kolon kanseri arasında da yakın bir ilişki olduğu ve düzenli egzersizin riski azalttığı gösterilmiştir (14). Kolon, sigara ve alkol için primer hedef bir doku olmamakla beraber son yıllarda sigara içimi ile adenomatöz polip ve kolorektal kanser arasında yakın bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır (15). Bira içenlerde rektum kanseri görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir. Otomobil endüstrisinde çalışanlarda kolorektal kanser görülme riski 2-3 kat artmıştır fakat, spesifik bir karsinojenik ajan tanımlanamamıştır (14).

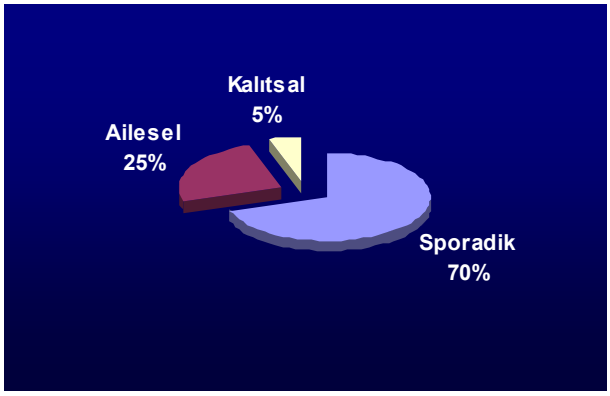
2.3.2. Yaş:

Kolorektal kanserler ileri yaş hastalığı olup 50 yaş ve üzeri orta derecede bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında son derece düşüktür. 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür (16).

2.3.3. Aile Öyküsü:

Bir çok çalışmada birinci derece akrabasında kolorektal kanser hikayesi olan bireylerin kendilerinde kolorektal kanser ortaya çıkma riskinin normal popülasyona göre arttığı bildirilmektedir. Lowett bu bireylerde riskin 2-4 kat arttığını belirlemiştir (17). Yine bir başka çalışmada ise birinci derece akrabasında kolorektal kanser bulunan bireylerde bu hastalığa yakalanma riskinin 3-5 kat arttığı bildirilmiştir (18).

Tüm kolorektal kanserlerin %10-30'unu ailevi olgular oluşturmaktadır. Her 200 kişiden 1 tanesi kolorektal kanser için yüksek risk oluşmasına yol açan bir gen alleli taşımaktadır. Aynı gen sporadik vakaların %15'inde de tespit edilebilmektedir. Ailevi kolorektal kanser vakalarında risk ailede kanser olgusunun görülme yaşı ve etkilenen birinci derece akraba sayısı ile ilişkilidir (19).



Şekil 2.1. Kolorektal kanserlerin oluşum şekilleri

Aile öyküsü kolorektal kanserlerde sporadik veya herediter kolorektal kanser sendromları altında incelenebilir (5).

2.3.3.1. Sporadik kolorektal kanserler:

Tüm kolorektal kanserlerin %65-85 kadarı rastlantısaldır. Sporadik tipte kalıtsal geçiş nadirdir ve ailede kuvvetli bir kolorektal kanser öyküsü yoktur. Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığa sahip bireylerin 1. derece yakınlarında kolorektal kanser gelişme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır (5,19).

2.3.3.2. Herediter kolorektal kanser sendromları:

2.3.3.2.1. Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC): Herediter kolorektal kanserler içinde en sık gözlenen tiptir. Tüm kolorektal kanserlerin %4'ünün oluşum şekli bu gruba girer. ABD'deki kolorektal kanser vakalarının %4-6'sını oluşturmaktadır. HNPCC germline mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. HNPCC'ye sebep olabilen 4 gen belirlenmiştir. Bu genler hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hpms2 olup sırasıyla 2, 3, 7 ve 2 numaralı kromozomlarda lokalizedir. Bunlar hatalı onarım(MMR) ve hepsi de tümör baskılayıcı genlerdir. Etkilenen bireyler bir gen dizisinde germline mutasyonu taşırlarken, diğer bir gen dizisinde somatik mutasyon oluşturduktan sonra sendromu açıkça ortaya koyarlar. HNPCC hastalarda tipik olarak 40 ve 50 yaşlarında kolorektal kanser gelişimi görülmektedir. Gelişen bu kanserlerin büyük kısmı splenik fleksuranın proksimalinde görülmektedir. HNPCC tanısında Amsterdam Kriterleri kullanılmaktadır (20).

Amsterdam Kriterleri: (HNPCC'in klinik tanımlanması için)

- Üç veya daha fazla aile bireyinde kolorektal kanser olması
- İki veya daha fazla jenerasyonun etkilenmiş olması
- Birden fazla aile bireyinde 50 yaşın altında kolorektal kanser tanısı konması
- Etkilenen kişinin birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser saptanması

2.3.3.2.2. Familial Adenomatöz Poliposis: Familial adenomatöz poliposis ve Gardner sendromu aynı genetik defektin varyasyonlarıdır. Kalıtsal otozomal dominant geçişlidirler. Etkilenmiş bireyler, 5 numaralı kromozom üstünde lokalize olan APC geninde bir dizi mutasyona uğramış gen taşır. APC geni, klasik bir tümör baskılayıcı gendir. Bu gendeki mutasyonlar, difüzyona uğramış, aşırı derecede büyümüş kolon mukozasına neden olurlar ki bu da diğer somatik mutasyonların sürekli bir şekilde birikmesine zemin hazırlar. Sonuç olarak bu mutasyon birikimi de adenomların ve kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur (21).

Familial Adenomatöz Poliposis'de yüzlerce ya da binlerce kolon polibi vardır. Polip oluşumu 13-19 yaşları arası başlar ve 40'lı yaşlarda kolon kanserine neden olur. Kansere dönüşen duodenal poliplere de rastlanır. Periampüller adenom ve kanserler yaygındır. Kolon dışı kanserler (özellikle genito-üriner yol kanserleri) ve intra abdominal desmoid tümörler FAP'lı hastalarda görülen en yaygın ölüm nedenidir. Bu grup bireylerde kolektomi yapılmaz ise bireylerin tamamında polipler kansere ilerler. Gardner Sendromu, FAP'daki özelliklere ek olarak, osteomlar, dental anormallikler, benign yumuşak doku tümörleri ve ekstra-gastrointestinal kanserleri de içerir. Toplam polip sayısının 100'den az olduğu bazı FAP'lı soylarda kanserin daha geç yaşlarda ortaya çıktığı görülmüştür (19,21).

2.3.4. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı:

Kronik ülseratif kolitis ve Crohn Hastalığı olanlarda kolorektal kanser riskinin hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama %3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra %10'a, 25 yıl sonra %30'lara kadar yükselmektedir. Pankolitisi olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler. Crohn'lu hastalarda kolorektal kanserler genel toplumdan daha erken yaşta görülür ve çoğunluğu müsinöz karsinomlar olup cerrahi by-pass yapılan segmentte veya striktür gelişen segmentte daha sık görülür. İBH'da karsinomanın başlangıç lezyonu displazidir (22).

Birçok çalışma hastalık başladıktan sonraki 8-10 yıldan itibaren yıllık kolonoskopilerle multibl biyopsiler yapılarak displazi saptandığında kolektomi gerektiğini vurgulamaktadır. Son yıllarda neoplastik gelişimin belirtisi olarak kromozomal değişikliklerin tesbiti erken devrede yapılabilmektedir. Kromozom 18q da ki relatif kayıp neoplastik ilerleyişin en önemli göstergelerinden biridir (23). Ülseratif kolitis ile primer sklerozan kolanjitis birlikteliğinde kolon kanseri riskinin daha yüksek olduğunu işaret eden çalışmalar mevcuttur (24).

2.3.5. Diğer risk faktörleri:

- *Diabetes Melitus*: Diabetli hastalarda kolorektal kanser insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diabetli kadınlarda ortalama 1,4 relatif risk tanımlanmıştır (25).

- *Kolesistektomi*: Bazı çalışmalarda sağ kolon kanseri ile kolesistektomi arasında ilişki vurgulanmışsa da aksi bulgular da mevcuttur. Proksimal kolondaki sekonder safra asiti artışının hücre proliferasyonunu artırdığı düşünülmektedir (26).

- *Alkol ve Sigara*: Alkol tüketimi ile kolorektal kanser riski artışı arasında ilgi gözlenmişse de tam açık değildir. Risk artşında alkolün folat emilimini azaltmasının etkili olabileceği belirtilmiştir (27).

- *Üreterokolik anastomozlar*: Üreterik stomada artmış neoplazi riski mevcuttur (28).

- *Pelvik radyasyon*: Takip eden 5-10 yıl içinde yüksek kolorektal kanser insidansıyla tanımlanmıştır.

- *Akromegali*: Akromegali'de gerek kolonik adenomlar gerekse kanser sıklığı artmış bulunur. Akromegali'de multipl adenomatöz polipler daha çok proksimal lokalizasyonludur (29).

2.3.6. Koruyucu Faktörler:

-*Diyet ve Fiber*: Birçok çalışma sebze ve meyveden zengin diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden korunmayla ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyetsel lifin (fiber) kolorektal kanser korumasında potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla, kolorektal kanser riskinin %40 oranında düşürülebileceği öne sürülmüştür (8).

- *Folik asit*: Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu koruyucu etki kısmen folat metabolizmasında yer alan metilentetrahidrofolat redüktaz genotipi olan bireylerde görülmektedir (30).

- *Kalsiyum*: Artmış diyetsel kalsiyumun koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Ağızdan alınan kalsiyumun, safra asitlerine ve yağ asitlerine bağlanarak onların bağırsak hücreleri üzerine olan zararlı etkilerini azalttığı ileri sürülmüştür. Kalsiyumun koruyucu etkisinin bireysel Vit D reseptör genotipine bağlı olduğunu telkin eden çalışmalar vardır. Kolonda adenomun primer ve sekonder korunmasında diyete kalsiyum ilavesi önerilmiştir (31).

- *Fiziksel aktivite*: Düzenli fiziksel aktivitenin kolon kanseri korunmasıyla ilişkili olduğuna ait gözlemler mevcuttur. Bu koruyucu etkinin nasıl oluştuğu bilinmemektedir (9).

- *Aspirin ve NSAI ilaçlar*: Kolorektal kanser gelişiminde aspirin ve diğer NSAI ilaçların koruyucu etkisini gösteren önemli deliller mevcuttur. İleri sürülen izah şekli; bu grup ajanlar ile COX-2 inhibisyonu olmakta ve sonuçta apoptosis artmakta ve tümör hücresi büyümesi azalmaktadır (10).

- *Hormon replasman tedavisi*: Bazı çalışmalar postmenopozal kadınlarda hormon kullanımının kolorektal kanser riskini azaltabileceğini telkin etmektedir. En geniş epidemiyolojik serilerden birinde kolorektal kanser riskinin %40 oranında azalabileceği belirtilmiştir (32).

- *HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (statinler)*: Koroner arter hastalığı için provastatin ve simvastatin kullanımı ile yapılan klinik çalışmalarda kolorektal kanser insidansında azalma gözlenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında da bu ilaçların karsinojen-induced kolon kanseri gelişimini %65 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Bu ajanların apopitozisi uyardığı

ve kolon kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve sulindak ilavesiyle bu etkilerin daha da arttığı gösterilmiştir (33).

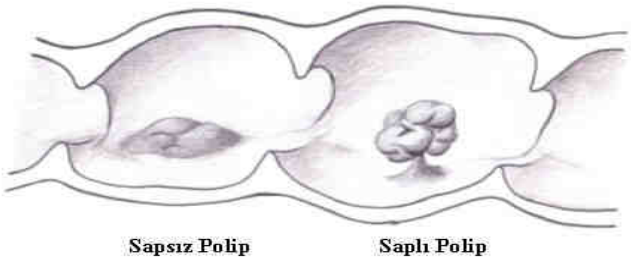
2.4. Kolorektal Karsinogenez ve Öncü Lezyonlar

Kolorektal karsinogenezde genetik instabilitenin tipine bağlı olarak iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanmıştır (34): 1. Kromozomal instabilite arayolu 2. DNA mikrosatellit instabilite arayolu. Bu gelişim modellerinden ilkinde çeşitli onkogen ve tümör süpressör genlerde görülen seri mutasyonların ardı ardına kümülasyonu sonucu kromozomal instabilite ortaya çıkmaktadır. Bu arayolda, moleküler değişikliklere, tanımlanabilen bir dizi morfolojik değişiklik eşlik etmekte ve lezyonların progresyonu sonucu kolorektal karsinoma gelişmektedir. En erken lezyon lokalize epitelyal proliferasyonlar şeklindedir (35). Bunu, küçük adenoma oluşumu ve daha sonra bunların büyümesiyle displastik değişikliklerin ortaya çıkması ve sonunda da invazif kanserin gelişimi izlemektedir. Bu modele **adenoma-karsinoma sekansı** adı verilmiştir ve ilk olarak Vagelstein tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır (36). Bu konsepte göre, APC tümör süpressör gende görülen mutasyon adenom gelişimi boyunca erken dönemde yer almakta, daha sonra adenomatöz evre boyunca k-ras mutasyonu, maligniteye geçişte ise p53 mutasyonu ve kromozom 18q kaybından söz edilmektedir. APC'deki germline mutasyonlar (bir kuşaktan diğerine devam ederek geçen mutasyonlar) Familial Adenomaöz Poliposis Sendromuna yol açarken, sporadik kolorektal karsinomların %80'inde APC'de somatik mutasyon saptanmıştır. İkinci arayol ise DNA mismatch onarım genlerindeki genetik bozukluklar nedeniyle oluşan mikrosatellit instabilitesi üzerinden gerçekleşmektedir. DNA mismatch onarım genleri (MMR) replikasyon boyunca doğru DNA sentezinin sağlanmasında rol alarak genomun stabilizasyonunu sağlarlar. Etkin MMR gen aktivitesinin yokluğunda mikrosatellit instabilite (MSI) gözlenir. DNA onarım genlerindeki germline mutasyonlar HNPCC'e neden olurken, somatik mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlerin %10-15'inde görülmektedir (37).

Histolojik gözlemler sonucunda çoğu kolorektal kanser olgusunda mukozada normal epitel - adenomatöz epitel - adenomatöz displazi ile karakterli giderek ilerleyen bir sekans olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanserlerin büyük kısmının bu sekans üzerinden geliştiği kabul edilmektedir. Adenoma-karsinoma sekansında tanımlanmış en erken morfolojik prekürsör lezyon **'aberan kript odağı'** dır. (Şekil 2.2). Aberan kript odağı tabandan luminal yüzeye doğru artan bir çoğalma ile belirlenen dallanmış epitelyum kript kümelerinden oluşur. Aberan kript odağı tek bir kript ya da 200 veya daha fazla kriptten oluşabilir. Mikroskopik olarak ise hiperplastik (heteroplastik/nondisplastik), displastik ve mikst tipleri vardır. Aberan kript odağının %65-95'inin hiperplastik özellikte olduğu bildirilmektedir (35).



Şekil 2.2. Normal kolon mukozası ve aberan kript odağı

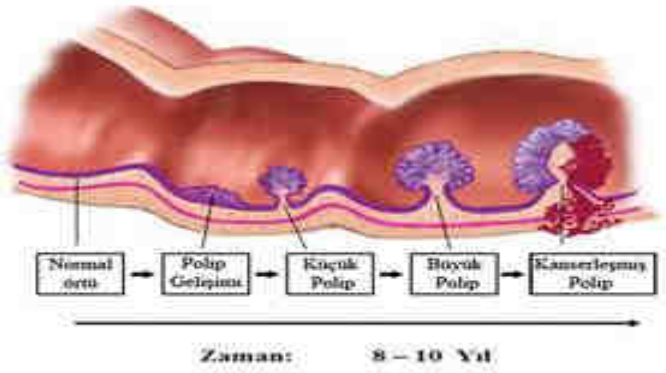


Şekil 2.3. Kolondaki poliplerin görünümü

Polip (Şekil 2.3), epitelyal bir yüzeyden doğan protrüzyon (çıkıntı) anlamındadır. Aslında yanlış bir tanımlama olsa da, kolorektal polipler neoplastik ve neoplastik olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılır. Neoplastik polipler; adenomatöz poliplerdir (tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar). Neoplastik olmayan polipler; hiperplastik (metaplastik), enflamatuar (psödopolipler ve lenfoid polipler) ve hamartomatöz (juvenil polipler) dir. Kolorektal kanserlerin büyük kısmı adenomatöz poliplerin doğal seyri sonucu gelişmektedir. Normal bağırsak mukozasından adenom, adenomdan da kanser gelişme süreci ortalama 8 -10 yıldır.

Tablo 2.1. Kolorektal poliplerin sınıflandırması

Neoplastik polipler	Non-neoplastik polipler	Submukozal polipler
- Tübüler adenom - Tübülovillöz adenom - Villöz adenom	- Hiperplastik polip - Juvenil polip - Peutz – Jegers polipleri - İnflamatuar polipler	- Pneumatosis cystoides intestinalis - Lenfoid polipler - Lipomlar - Karsinoidler - Diğer nadir polipler



Şekil 2.4. Adenoma – Karsinoma sekansı

Kolorektumda neoplastik polipler, epitelyal proliferasyon ve prolifere epitelde displazi gelişimi ile karakterizedir ve adenomatöz polip veya adenoma

olarak adlandırılırlar. Adenomatöz polipler gerçek neoplastik lezyon olup karsinoma prekürsörüdürler. Kolorektal adenokarsinoma prevalansı yüksek olan ülkelerde kolonik adenomatöz polip prevalansının da yüksek olması, adenomatöz polip gelişen hastalarda kolorektal karsinoma gelişim riskinin artması, adenomatöz poliplerin karsinomalara göre daha genç yaş grubunda görülmesi, kolonoskopik polipektomi yapılan hastalarda kolorektal kanser insidansında azalma bildirilmesi gibi bulgular da bunu desteklemektedir. Adenomatöz polip prevalansı 40 yaş öncesi yaklaşık %20-30 iken, 60 yaşından sonra %40-50'dir (38). Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Adenomatöz polipler, gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında batı ülkelerinde %60 oranında adenom saptanırken, gelişmemiş ülkelerde, bu oran %5,5 bulunmuştur. Adenomlar bazen çok sayıda olabilirler (eş zamanlı veya farklı zamanda oluşan). İki veya daha fazla adenomun birlikteliği, yapılan iki ayrı otopsi çalışmasında %36 ve %50 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte multipl lezyon görülme sıklığı da artmaktadır. Kolonoskopik polipektomilerde %2-12, kolorektal rezeksiyon serilerinde %4-9 oranlarında malign poliplere rastlanmaktadır (39). Bir polipte karsinoma riski %0,8-11 arasında değişir. 5 mm'den daha küçük poliplerde malignite riskinin yok denecek kadar az olduğuna dair genel inancın aksine yakın zamanlı bir çalışmada 6mm'den küçük poliplerde %4 oranında malignite açısından yüksek risk faktörleri (>25 villöz yapı ve ağır displazi) saptanmış ve çaplarına bakılmaksızın bütün poliplerin tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (40).

Histopatolojik olarak neoplastik poliplerin %65-80'i tübüler, %5-10'u villöz ve %10-25'i tübülovillöz'dür.

a. <u>Tübüler Adenomlar:</u> Tübüler adenomların %90'ı kolonda yerleşir ve kolorektal dağılımı, %40 sağ kolon, %40 sol kolon ve %20 rektum şeklindedir. Genellikle protrude, sferik ve pedüküle ya da non-protrude (flat) olurlar. Mikroskopik olarak displastik glandüler komponent luminal yüzeyin en az %80'ini kaplar. Nadiren çapları 2,5 cm'yi geçebilir. Tübüler adenomların görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Çoğu asemptomatik olmakla birlikte, sapı etrafında dönmeye ve

damar tıkanmasına bağlı olarak rektal kanamaya yol açabilirler. Yeterince büyük ise bağırsak alışkanlığında değişiklik ve intussepsiyona neden olabilirler.

b. Villöz Adenomlar: Sıklıkla rektum ve rektosigmoid bölgede görülürler. Tipik olarak sesildirler ve 10 cm büyük çaplara ulaşabilirler. Mikroskopik olarak displastik glandüler epitelle döşeli ince villöz projeksiyonlar luminal yüzeyin %80'inden fazlasını kaplar. Çoğunlukla rektal kanamaya neden olurlar. Potasyum ve proteinden zengin mukoid salgı üretmelerinden dolayı hipoproteinemi ve hipokalemiye neden olurlar.

c. Tübülovillöz Adenomlar: %25-50'si villöz, geri kalanı tübüler yapıda olan adenomlar için kullanılan bir terimdir. Kolorektal dağılımı tübüler adenomlarla benzerdir. Kanser gelişme riski, villöz komponentin fazlalığı ve adenomun büyüklüğü ile orantılı olup %10-15 arasında değişmektedir.

Karsinogenezdeki rolleri daha çok dikkat çekmiş bulunan adenomatöz polip (tübüler adenom) veya villöz adenomlar dışında kalan diğer epitelyal polipler, juvenil, Peutz-Jegers ve hiperplastik olanlar klasik olarak non-neoplastik olarak sınıflandırılmışlardır ve malign transformasyon potansiyellerinin bulunmadığı öne sürülmüştür. Modern genetik bakış açısı bu görüşle çelişmektedir. Bazı genetik değişikliklerin juvenil ve Peutz-Jegers poliplerinin gelişiminde etkili olabileceği ve bu poliplerde displazi bulunabileceği ve karsinoma ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Son çalışmalar hiperplastik poliplerde de genetik değişikliklerin ortaya çıktığı yolundadır. Bunlar k-ras mutasyonları ve düşük düzeyde ortaya çıkan mikrosatellit instabilitedir (41).

2.5. Kolorektal Kanser Önlenebilir Bir Hastalıktır

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; kolorektal kanserlerin %90'ından fazlası adenomatöz poliplerin doğal seyri sonucu gelişmektedir. Klinik çalışmalar ilk kez Vagelstein tarafından tanımlanan adenoma-karsinoma modelinden yola çıkarak

adenomdan invasif kansere ilerleyişin 8-10 yıllık bir zaman periyodunu kapsadığını göstermiştir (36). Bu uzun süreçte, toplumda kolorektal kanserlere yönelik tarama testlerinin etkin bir şekilde uygulanabilmesi kanserleşme riski olan poliplerin daha kanserleşmeden tespit edilmesi ve tedavisi neticesinde kolorektal kanser gelişimi önlenebilecektir. Yapılan çalışmalarda kolorektumda adenomların dağılımı ile karsinom dağılımının paralel olduğunun gösterilmesi ve düzenli kolonoskopik takip ve polipektomi yapılan bireylerde kolorektal kanser insidansında azalma olduğunun gösterilmesi (38,39), kolorektal kanserin önlenebilir bir hastalık olduğuna dair önemli göstergelerdir.

2.6. Kolorektal Kanserlerde Tarama Yöntemleri

Hastalıkları gelişmeden önlemek, erken evrede yakalayabilmek ve başarı ile tedavi edebilmek için sağlıklı bireylerin sağlık kontrolünden geçirilmesine tarama işlemi denir. Kolorektal kanserler ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Ülkemizde kolon ve rektum kanserleri genellikle ileri evrede tanındıklarından ve 8-10 yıllık premalign dönemlerinden dolayı asemptomatik bireylerin taranması büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar çeşitli tarama programlarının kolorektal kanser mortalitesini azalttığını göstermiştir. Batı toplumlarında kimlerin tarama testine tabi tutulacakları (risk altındaki bireyler) ve bu bireylerin ne şekilde taranacakları belli iken ne yazık ki ülkemizde bu kriterler tam olarak belirlenememiş ve uygulama bulamamıştır. Ailesinde kolorektal kanser hikayesi olan bireylerde bu kanserin gelişme riski normal topluma göre dört kat arttığı halde, bu gruptaki bireylere bile yeterli tarama testi programları uygulanamamaktadır. Tarama yöntemlerinin öncelikli amacı kanser gelişmeden önce poliplerin saptanması ve çıkarılmasıdır. Böylece kanser gelişimi önlenmiş olacaktır. Tarama yöntemlerinin diğer önemli bir amacı ise kanserin hiç değilse erken evrede yakalanmasını ve tedavisini sağlamaktır. Bu sayede erken evre kanserlerin tedavisi ile tam bir şifa mümkün olacaktır. Kolorektal kanser taraması diğer kanserlere oranla daha komplikedir. Örneğin meme kanserinde tarama için uygun kadınlara, 1 standart tarama yöntemi (mammografi) vardır. Oysa kolorektal kanserler için daha fazla sayıda önerilen tarama yöntemi bulunmaktadır.

Tarama programlarına; hastaların kişisel, ailesel risk faktörleri ve medikal öyküleri değerlendirilip hastaların risk grupları sınıflandırılarak başlanmalıdır.

Böylece kişiye uygun tarama yöntemleri de tanımlanabilir. Ortalama risk gurubunda erkek ve kadın için kolorektal kanser ve adenomatöz polip taramasının 50 yaşında başlatılması önerilmektedir. Tüm tarama yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları belirlenmeli ve tarama yöntemi seçimi buna göre şekillenmelidir. Eğer tarama yöntemiyle anormal bir sonuç alınırsa, hekim kolonoskopi (yapılamıyorsa fleksible sigmoidoskopi ve çift kontrast baryum grafi) ile kolon ve rektumu kapsayacak tam bir yapısal değerlendirme önermelidir (42).

Klinisyenler potansiyel tarama öncesi hastaların kişisel risk durumunu tanımlamalıdır. Hastanın risk durumu belirlendikten sonra tarama için hangi testin hangi sıklıkta uygulanacağı belirlenmelidir.

2.6.1. Risk Grupları:

Kolorektal kanser için risk ayrımı bazı sorular sorularak belirlenebilir.

1. Hastada kolorektal kanser yada adenomatöz polip öyküsü var mı?
2. Erkek ve kadında kolorektal kansere predispozisyon yaratacak bir hastalık (inflamatuar bağırsak hastalığı gibi) var mı?
3. Aile bireylerinde kolorektal kanser yada adenomatöz polibi olan var mı? Eğer varsa ailede kaç kişide var? birinci derece akrabalarda mı? (anne-baba, kardeşler yada çocuklar) ve bu kanser veya polibe ilk kaç yaşında tanı kondu?

Bu sorulardan herhangi birine pozitif yanıt alınırsa riski artıracak spesifik durumları tanımlamak ve belirlemek için ileri değerlendirme yapılmalıdır. Kolorektal kanserler için risk grupları dört gruba ayrılabilir.

- Vasat risk grubu
- Düşük risk grubu
- Orta derecede risk grubu
- Yüksek risk grubu

i. Vasat risk grubu: Bu gruba 50 yaşın üzerinde olan, daha önceden adenomatöz polip, inflamatuar bağırsak hastalığı ve aile hikayesi olmayan bireyler girmektedir. Toplumdaki her bireyin genel olarak riski bu grubu oluşturur (4,5,42,43).

ii. Düşük risk grubu: Bu gruba 50 yaşın üzerinde (bazı yayınlarda bu yaş 40 olarak belirlenmiştir) (44), asemptomatik, daha önceden adenomatöz polip ve inflamatuar bağırsak hastalığı hikayesi olmayan, bir ebeveyn veya kardeşinde 60 yaş üzeri kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi olan bireyler girmektedir. Bu grubun kalın bağırsak kanseri olma olasılığı vasat risk grubuna göre iki kat fazladır. Kolorektal kanserlerin %70-80'inin sporadik olarak geliştiği göz önüne alınırsa bu gruba yapılacak olan tarama testlerinin önemi belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (4,5,7,42,43).

iii. Orta dercede risk grubu: Kolorektal kanserli hastaların %10-30'unu oluştururlar. Bu gruptaki hastaların özellikleri şunlardır:

1. Daha önceden adenomatöz polip veya kolorektal kanser hikayesi olması
2. Ailede birinci derece akrabaların bir tanesinde 60 yaşından önce adenomatöz polip veya kolorektal kanser hikayesi olması,
3. Ailede bir veya daha fazla bireyde herhangi bir yaşta adenomatöz polip veya kolorektal kanser hikayesi olması,
4. Hastada daha önceden meme, endometrium veya over kanseri hikayesi olmasıdır (4,5,7,42,43).

iv. Yüksek risk grubu: Kolorektal kanserli hastaların %5-7'sini oluşturur. Kolorektal kanser gelişimi açısından yüksek risk grubuna giren hastalarda aşağıdaki özellikler bulunmaktadır:

1. Herediter non-polipozis kolorektal kanser hikayesi olması
2. Familyal adenomatöz polipozis hikayesi olması
3. Uzun süreli inflamatuar bağırsak hastalığı hikayesi olmasıdır (4,5,7,42,43,44).

2.6.2. Tarama Yöntemleri:

Kolorektal kanserlerde tarama amacıyla bir çok yöntem uygulanabilir. Kolorektal kanser taramasında basit, ucuz ve kolay yapılabilen testlerden; pahalı, uygulaması özel eğitim gerektiren gelişmiş metotlara kadar değişen yelpazede birçok tarama testi vardır. Bu testlerden hangisinin kullanılacağına karar verilirken hastanın içinde bulunduğu risk grubu önem kazanmaktadır. Bunlardan en önemlileri ve tarama testi olarak kullanılanları şunlardır:

- Dijital rektal muayene (Rektal tuşe)
- Gaitada gizli kan testi
- Çift kontrastlı kolon grafisi
- Rijit veya fleksible sigmoidoskopi
- Kolonoskopi
- Sanal kolonoskopi

i. Dijital Rektal Muayene (Rektal Tuşe):

Dijital rektal muayenenin kolorektal kanser taramasında yeri sınırlıdır. Çünkü muayene sonucu elde edilecek olan bilgi muayene eden kişinin parmak uzunluğu ile sınırlanmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kolorektal kanserlerin sadece %10'u rektal tuşe ile ulaşılabilecek seviyededir. Kolorektal kanser lokalizasyonunun son yıllarda değiştiği hipotezi de göz önüne alınırsa dijital rektal muayene ile kolorektal kanserlerin tespit edilmesi olasılığının azaldığı ortaya çıkmaktadır (4,6,7,43).

ii.Gaitada Gizli Kan Testi:

Dışkıda gözle görülemeyecek kadar az miktardaki kanın olup olmadığını tespit etmek için kullanılan bir testtir. Hemoglobinin psödoperoksidaz aktivitesini ölçmeye yarayan guiac tabanlı testler kullanılır. Gaitada 2 ml kan bulunması testi pozitifleştirir. Bu testten en iyi sonucu alabilmek için en az üç gün evvelden

peroksidaz aktivitesini içeren kırmızı et ile karnabahar, turp, şalgam gibi çiğ ve yeşil sebzeler, demir preperatları, vitamin-c, aspirin ve NSAII alımı durdurulmalıdır. Ardışık 3 dışkı örneğinin her birinden 2 örnek incelenmelidir. Testin kolorektal kanserlerde yalancı negatiflik oranı %50'dir. 3 ardışık dışkıdan alınan 2 örnek ile yapılan testle, 3 randomize kontrollü çalışmada kolorektal kanserden ölüm riskinin azaldığı gösterilmiştir. Tek bir GGKT'nin duyarlılığı %30-50 arasında iken yıllık tekrarlandığında %92'lere kadar kanserleri tanımaktadır. Yıllık tarama 2 yıllık taramaya karşı daha efektif olduğundan 1 yıllık tarama önerilmektedir (45,46,47).

Testin avantajları kolay yapılabilir, ucuz ve non-invaziv olmasıdır. Dezavantajları ise yalancı-pozitiflik ve yalancı-negatiflik oranının yüksek olması, sensitivitesinin düşük olması, diyetle alınan gıdalardan ve alınan ilaçlardan etkilenmesi, tüm adenom ve kanserlerde kanama olmaması, bazı malign lezyonların ancak son aşamada kanama yapması nedeniyle son dönemde testin pozitif olmasıdır. Tüm pozitif GGKT saptanan olgularda kolonoskopi önerilmektedir. 18 yıldan daha uzun bir izlem süresi olan Minnesota çalışmasında yıllık GGKT taraması ile kolorektal kansere bağlı ölümlerde %21 düşüş olduğu saptanmıştır (45). Bu oran 2 yıllık taramalar yapılan 2 Avrupa çalışması ile de uyumludur (46,47).

iii. <u>Çift Kontrastlı Kolon Grafisi</u>:

Çift kontrastlı kolon grafisinin tarama yöntemi olarak kullanılmasının kolorektal kanser nedeni ile ölümlerin önlenmesi üzerine etkisini gösteren yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Çift kontrastlı kolon grafisi ile 1 cm'den daha küçük poliplerin %50 ile %80'i, 1 cm'den büyük poliplerin %70 ile %90'ı; erken evre kanserlerin %50 ile %80'i saptanabilmektedir. Çift kontrastlı kolon grafisinin tarama yöntemi olarak kullanılmasını sınırlandıran bir sebep; bir lezyon tespit edildiğinde kolonoskopi yapılmasının gerekmesidir (4,42).

Yapılan çalışmalarda çift kontrastlı kolon grafisinin sensitivitesinin %80 ile %95 arasında olduğu; spesifitesinin ise yaklaşık %90-95 arasında olduğu

bildirilmiştir. Bir çalışmada kolonoskopi ile tespit edilen adenomatöz poliplerin ancak %39'unun kolon grafisi ile tespit edilebildiği gösterilmiştir (48).

iv. Sigmoidoskopi:

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'u rijit sigmoidoskop ile; %50'si ise 60 cm'lik fleksible sigmoidoskop ile erişilebilecek bölgede lokalize olurlar. Sigmoidoskopi ile kanser gelişiminde öncü lezyonlar olduğu kabul edilen adenomatöz poliplerin eksizyonu da yapılabileceğinden; kolorektal kanserlerin mortalitesi de önemli derecede azalacaktır. Yapılan çalışmalarda fleksible sigmoidoskopinin tarama testi olarak kullanılmaya başlamasından sonra kolorektal kanserlerin mortalitesinin en az %30 azaldığı bildirilmektedir. Diğer taraftan distal kolon kanserlerinin mortalitesinin ise fleksible sigmoidoskopi ile %60-85 azaldığı saptanmıştır (4).

Fleksible sigmoidoskopi ile splenik fleksuraya kadar değerlendirme yapılabilir. Kolonoskopiye göre daha basit olması, sedasyon gerektirmemesi, bağırsak hazırlığının kolay olması ve hastayı fazla rahatsız etmemesi, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması ve işlem sırasında saptanan lezyonlardan histopatolojik örnek alınabilmesi veya tamamen eksize edilebilmesi avantajları arasındadır (4,7,42,43,44). Sigmoidoskopi ile tüm kolonun taranamaması en önemli dezavantajıdır. Yeterli kolon hazırlığı yapılmadığı taktirde sigmoidoskopi ile lezyonların yaklaşık olarak %50'si gözden kaçabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigmoidoskopi ile herhangi bir lezyon saptanmayan hastaların %2'sinde kolonun diğer bölümlerinde adenomatöz polip olduğu saptanmıştır. Ayrıca; fleksible sigmoidoskopi ile bir veya daha fazla adenomatöz polip saptanan hastaların %30-35'inde proksimal kolon bölümlerinde adenomatöz polipler olduğu bildirilmiştir (49).

v. Kolonoskopi:

Kolonoskopi, bazı yazarlar tarafından kolorektal tarama programlarında altın standart olarak kabul edilmektedir. Kolonoskopinin tam bir bağırsak temizliği gerektirmesi, sedasyon gerektirmesi, yapan kişinin eğitimli ve tecrübeli olması gerekliliği ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Buna rağmen yeterli tecrübe ve bilgiye sahip kişiler tarafından yapılır ise tüm kolon mukozasının değerlendirilebilmesi, saptanan lezyonun çıkarılabilmesi ve histopatolojik örnek alınabilmesi, spesifite ve sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile kolorektal kanser mortalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (4,42,43,44).

Kolonoskopi kolon taramasında altın standart olmasına rağmen işlem sırasında tam bir değerlendirme yapmak için çekuma kadar ilerlemek gereklidir. Ancak çekuma kadar ilerlemek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda yetersiz kolonoskopiden bahsedilir. Deneyimli ellerde tam bir kolonoskopi %90-95 oranında yapılabilmektedir. Ancak literatürde kolonoskop ile çekuma kadar ulaşılamaması oranının %16-43 arasında değiştiğini bildiren yayınlar vardır (50).

vi. Yeni Yöntemler:

- *Sanal Kolonoskopi:* Kolonun yüksek rezolusyonlu 3 boyutlu tomografik görüntüsü sağlanarak elde edilen bir yöntemdir. Bu prosedürde hasta standart kolon hazırlığı ile hazırlanmakta, hava verilmekte ve bu da hasta için konforlu bir yöntem olmamaktadır, ayrıca hasta radyasyona maruz kalmaktadır. Bununla birlikte yöntem invazif değildir ve major komplikasyonları yoktur. Seçilmiş yüksek riskli 87 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 19 yanlış pozitif sonuç saptanmış, 1 cm'den büyük 22 polipten 20'sini (%91) ve 3 kanserden 3'ünü saptadığı bildirilmiştir (51). Sanal kolonoskopi henüz bazı merkezlerde ve seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaktadır. Bununla birlikte, araştırmalar dışında yaygın taramalar için uygun değildir.

- *Dışkının Genetik Analizi:* Kolorektal karsinogenezisde, normal mukozadan ileri evre kansere dönüşene kadar çok sayıda kazanılmış genetik abnormaliteler

görülür. Dışkıdan analiz edilebilir insan DNA'sı elde etmek şu anda mümkündür, böylece DNA abnormaliteleri ve genetik anormallikler araştırılabilir. DNA değişikliklerini saptamak için yapılan 33 neoplazili ve 28 kontrol grubu olan bir çalışmada kanser için %91 sensitivite, 1 cm'den büyük adenomlar için %82 sensitivite ve %93 spesifite bildirilmiştir (52). 3 farklı abnormalitenin değerlendirildiği başka bir çalışmada kolorektal kanser için %71 sensitivite bildirilmiştir (53). Risk grubundaki hastalar için bu testin performansını değerlendirmek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.3. Risk Gruplarına Önerilen Protokoller:

Kolorektal kanser trama testlerinin kimlere ve hangi zaman aralıklarında yapılacağı özellikle ABD'de olmak üzere gelişmiş ülkelerde belirlenmiştir ve tarama programları buna uygun şekilde yürütülmektedir. Kolorektal kanser tarama testlerinin hangi aralıklarla ve hangi testin yapılacağı hastanın risk grubuna göre değişmektedir.

i. Vasat risk grubu:

Bu risk grubundaki bireylere 50 yaşından sonra her yıl dışkıda gizli kan bakılması, 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi şeklinde bir protokol önerilmektedir (4,5).

ii. Düşük risk grubu:

Bilindiği gibi 50 yaşın üzerindeki her bireye tarama testi yapılması önerilmektedir. Bu gruptaki bireylere:

1. Yılda bir kez dışkıda gizli kan bakılması,
2. Her 5 yılda bir kez fleksibl sigmoidoskopi yapılması,
3. Fleksibl sigmoidoskopi pozitif ise kolonoskopi yapılması veya
4. 40 yaşından sonra her 10 yılda bir kolonoskopi yapılması,

5. Her 5 yıl veya 10 yılda bir çift kontrast kolon tetkiki yapılması önerilebilir.

Düşük risk grubunda olan bireylere bu şekilde tarama yapılması sonucunda kolorektal kanser mortalitesinin %50 azaldığı tespit edilmiştir (4,5,42,43).

iii. Orta dercede risk grubu:

Bu gruptaki bireylerin tarama testleri bireyin özelliklerine göre değişmektedir.

1. Taranan kişide daha önceden adenomatöz polip hikayesi mevcutsa veya total kolon incelemesinde adenomatöz polip saptanmış ise inceleme 3 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Eğer 3 yıl sonunda yapılan incelemede rekürrens yok, polip çapı 1 cm'den küçük ve tübüler adenom ise kolonoskopi her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Polip çapı 1 cm'den büyük, sayısı 3'den fazla, patolojisi villöz komponent veya displazi içeriyorsa kolonoskopi her 3 yılda bir tekrarlanmalıdır (4,5,42).

2. Hastada daha önceden olan küratif rezeksiyon yapılmış kolorektal kanser hikayesi varsa, ikinci bir kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. Böyle bir hastada kolonoskopi veya çift kontrast kolon grafisi rezeksiyon sonrası 1. yılda tekrarlanmalıdır. 1. yıl kontrolünde herhangi bir patoloji saptanmamış ise 3 yıl sonra tekrar total kolon incelemesi yapılmalıdır. Bunda da herhangi bir patoloji yoksa takibe her 5 yılda bir total kolon incelemesi ile devam edilmelidir (4,5,42,43,48).

3. Ailesinde kolorektal kanser hikayesi olan hastaların riski 2 ile 6 kat artmaktadır. Bu risk etkilenen bireyin yaşı ve sayısı ile ilişkilidir. Ailede sadece bir kişi etkilenmiş ise etkilenen kişinin yaşı önem kazanmaktadır. Eğer birinci derece bir akrabada 55 yaşından önce adenomatöz polip veya kolorektal kanser tanısı konmuş ise veya herhangi bir yaşta iki birinci derece akraba etkilenmiş ise kolorektal kanser taramasına 40 yaşında veya etkilenen bireyin yaşından 10 yaş daha öncesinden başlayarak her 5 yılda bir total kolon incelemesi yapılmalıdır (4,5,42,43,44,48).

4. Eğer etkilenen birey birinci derece akraba değil ise veya 55 yaşın üzerinde bir birinci derece akraba ise düşük risk grubunda olan hastalar gibi değerlendirilmelidir (4,5,42).

iv. Yüksek risk grubu:

Kolorektal kanser hastalarının %5-7'sini oluşturan bu grupta kolorektal kanser gelişme riski oldukça yüksektir. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi gerekmektedir.

1. Familyal adenomatöz polipozis sendromlu hastalarda taramaya puberte çağında başlanmalıdır. Pubertede ya sigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılmalı ve yıllık ya da iki yıllık aralıklarla tarama uygulanmalıdır. Bu hastalarda ayrıca genetik araştırma mutlak olarak yapılmalı ve diğer aile bireyleri de tarama programına alınmalıdır (4,5,42). Ayrıca bu hastalara yıllık veya iki yıl aralıklarla üst gastrointestinal sistem endoskopisinin de yapılması önerilmektedir (5).

2. Herediter non-polipozis kolorektal kanserli hastaların %75'inde 65 yaş civarında malignite gelişmektedir. Bu hastalarda tipik olarak 40 ve 50'li yaşlarda kolorektal kanser ortaya çıkmaktadır ve bu kanserlerin çoğunluğu splenik fleksuranın proksimalinde ortaya çıkmaktadır. Bu hatalara 20 veya 25 yaşında kolonoskopi yapılmalı ve yıllık veya iki yıllık aralıklarla kolonoskopik tarama tekrarlanmalıdır. Ayrıca herediter non-polipozis kolorektal kanser hikayesi olan hastalar ve diğer aile bireylerine genetik araştırmalar yapılmalıdır. Herediter non-polipozis kolorektal kanserli ailelerde mide, endometrium, uriner sistem, hepato-bilier sistem maligniteleri de görülebilmektedir. Bu nedenle bu yönde de araştırma ve taramalar yapılmalıdır (4,5,7,18,20,42).

3. İnflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalar da kolrektal kanser gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Bu hastalarda kanser gelişimi riski hastalığın süresi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar Ülseratif Kolit'li hastalarda tarama yapmanın kolorektal kanser mortalitesini azalttığını göstermiştir. Hastada pankolitis mevcutsa kolorektal kanser gelişme riski sadece sol kolitis veya proktitise göre daha fazladır. İnflamatuar bağırsak hastalığı olan bir hastada displazi saptanmamış ise yıllık veya iki yıllık aralıklarla kolonoskopi yapılmalı ve displazi gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir. Eğer displazi saptanmışsa yıllık kolonoskopi ile takip ya da kolektomi önerilmektedir (4,5,22,24,42).

Tablo 2.2. Risk gruplarının özellikleri ve önerilen tarama protokolleri

Aile Hikayesi	Risk Grubu	Tarama Önerisi
- 50 yaş ve üzerinde olan bireyler - Ailede veya kendinde kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi yok veya -Bir kuzen, hala, teyze, amca, veya dayıda kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi var	Vasat Risk	-Toplumdaki her bireyin genel olarak riski bu grubu oluşturur. -50 yaşından sonra her 10 yılda bir kolonoskopi - Her yıl dışkıda gizli kan bakılması ve her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi incelemesi.
- Bir ebeveyn veya kardeşin, 60 yaş üzerinde kalın bağırsak polibi veya kanseri olması	Düşük Risk	-Bu grubun kalın bağırsak kanseri olma olasılığı vasat risk grubuna göre iki kat fazladır. -40 yaşından sonra her 10 yılda bir kolonoskopi
-Kendisinde kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi veya -Bir ebeveyn, kardeş veya çocuğun 60 yaş veya altında kalın bağırsak polibi veya kanseri olması veya - Birinci derece aile bireyinin ikisinde, kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi (ikisi de ailenin anne veya baba tarafında)	Orta Risk	-Bireyin kendinde polip veya kolon kanseri varsa, kolonoskopi zamanı, bir önceki kolonoskopideki polip sayısına ve doku (patolojik) incelemesine göre belirlenir. - Ailede hastalığın gözlendiği en küçük yaştan 10 yıl öncesinden tarama başlar veya 40 yaşta tarama başlar. -Her 5 yılda bir kolonoskopi (bazı vakalarda daha erken yapılabilir)
-Ailede 3 veya daha fazla akrabada kalın bağırsak polibi veya kanseri hikayesi olanlarda (özellikle hastaların biri 50 yaş altında hastalığa yakalandı ise) -Ailesel bir veya daha fazla kalın bağırsak kanseri veya polibi hikayesine ek olarak kendinde polip veya kanser olanlarda kalıtsal veya ailesel kalın bağırsak kanseri olabilir.	Yüksek Risk	-Tarama programı doktor tarafından hastalığın şekline veya bireye göre belirlenir. - Mutlaka doktor kontrolü gerekir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu pilot çalışmada kolorektal kanserlerde risk grubuna giren bireyleri taramak ve bu bireylere erken tanı ve tedavi olanağı sağlamak amaçlandı. Ailesinde kolorektal kanser veya polip hikayesi olan, kendisinde kolorektal polip hikayesi olan ve gönüllü olarak tarama programına katılmak isteyen bireyler çalışmaya alındı. Daha önceden kolorektal kanser öyküsü olan, inflamatuar bağırsak hastalığı olan ve kalıtsal kolorektal kanser öyküsü olan (HNPCC, FAP) bireyler çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya, ekim 2004 yılında başlandı ve çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Bu çalışma çerçevesinde öncelikli olarak bireylere yönelik 4 parçadan oluşan bilgilendirme posterleri ve 16 sayfadan oluşan bir broşür hazırlandı. (Resim 3.1, Resim 3.2) Gerekli izinler alındıktan sonra hazırlanan posterler hastanenin belirlenen bölgelerine asıldı. Hastanemizde yatarak tedavi gören kolorektal kanserli hastaların yakınlarıyla bire bir görüşülerek tarama programı hakkında bilgi verildi ve tarama programına katılmaları önerildi. Tarama programına yönelik ilgiyi artırabilmek ve daha çok bireye ulaşabilmek için 2008 yılı başından itibaren Ankara'nın çeşitli bölgelerindeki 1. basamak hekimlerine yönelik her ay bilgilendirme toplantıları düzenlendi. Bu toplantılarda 1. basamak hekimlerine kolorektal kanserlerin oluşum şekli, risk grupları, tarama yöntemleri ve kolorektal kanserlerde taramanın önemi anlatıldı. Bu konuda gerekli başvurular yapıldıktan ve izinler alındıktan sonra 1. basamak sağlık merkezlerinde kullanılmak üzere çok sayıda poster ve broşür hazırlandı. (Resim 3.2, Resim 3.3) Ayrıca tarama programına katılacak bireyi yönlendiren sağlık merkezi ile gerekli koordinasyonu sağlamak amacı ile bir de kolorektal polip tarama formu oluşturuldu. (Resim 3.3)

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Tarama yöntemi olarak çalışmaya katılan 400 bireye kolonoskopi uygulandı. Tarama işlemi, bu konuda deneyimli iki öğretim üyesi tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakultesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde randevu yöntemiyle gerçekleştirildi. Tarama programına

katılan tüm bireylerle yüz yüze görüşülerek işlem hakkında bilgi verildi ve yazılı onam formları alındı. İşlem öncesi gerekli olan bağırsak temizliği ve nasıl uygulanacağı bireylere anlatıldı. Ayrıca yazılı bir kılavuz form şeklinde bireylere verildi. İyi bir bağırsak temizliği için çeşitli kliniklerde farklı yaklaşımlar olmasına rağmen birimimizde bu amaçla;

- Bireylere randevu gününden 2 gün öncesinden itibaren katı gıdaları almamaları, yalnızca sulu gıda ve en az 2 litre sıvı almaları önerildi.
- Randevudan 1 gün önce aynı rejime devam ederek;
  saat 18:oo'da sodyum fosfat (fleet) oral suspansiyon 45 ml (yarım bardak suda)
  saat 21:oo'de sodyum fosfat (fleet) oral suspansiyon 45 ml (yarım bardak suda) almaları
- Randevu günü sabahı saat 07 oo'de sodyum fosfat (fleet) enema ile lavman yapılması söylendi.

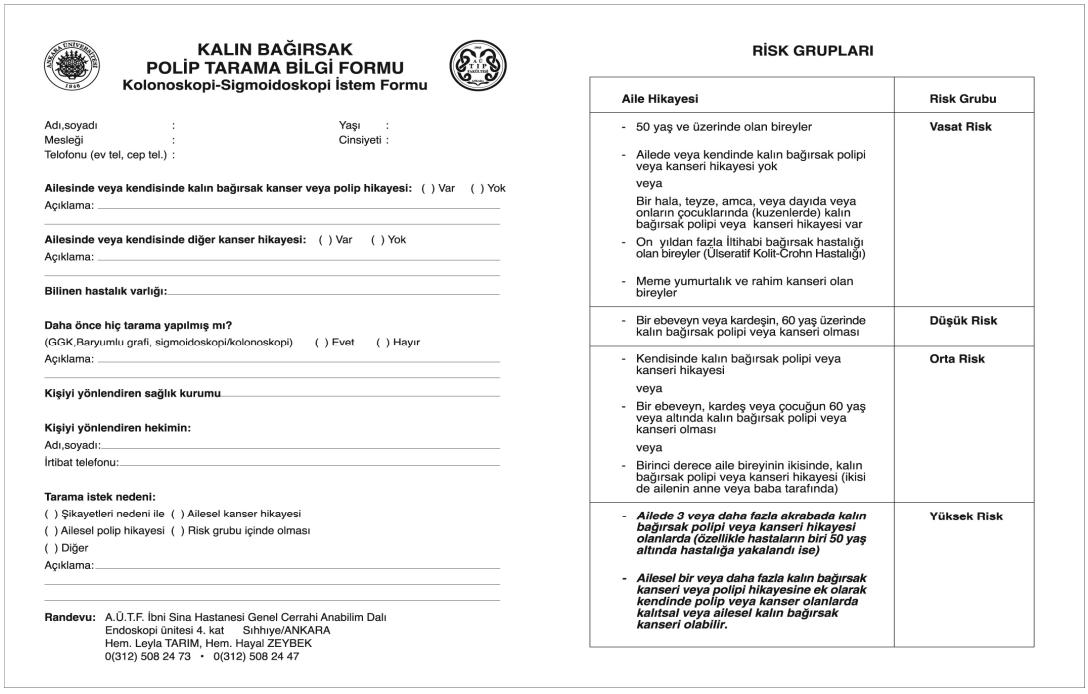
İşlem sırasında Fujinon EC-450 WL5 ve Olympus GIF-100 endoskop kullanıldı. Tüm bireyler monitörize edilerek damar yolu açıldı ve premedikasyon için Midazolam (0,03-0,07 mg/kg) + Fentanil (1-3 mikrogram/kg) iv yolla uygulandı. İşlem sırasında polip saptanan bireylerde aynı seansta veya daha sonraki seansta 0,5 cm'den büyük polipler için kement, daha küçüklerde ise biyopsi forsepsleri kullanılarak polipektomi yapıldı. Polipler mümkün olduğunca tek parça halinde çıkartılmaya çalışıldı ve %10'luk formole konularak patoloji bölümüne gönderildi. İşlemden sonra tüm bireyler kısa bir süre dinleme odasında gözetim altında tutuldu. Ayrıca uygulanan sedasyondan dolayı tüm bireylere gerekli uyarılarda bulunuldu (belli bir süre araba kullanmamaları, dikkat gerektiren işlerden kaçınmaları) ve evlerine gönderildi.



Resim 3.1. Bireylere yönelik hazırlanan bilgilendirme posterleri



Resim 3.2. Bireylere yönelik hazırlanan bilgilendirme broşürü



KALIN BAĞIRSAK POLİP TARAMA BİLGİ FORMU
Kolonoskopi-Sigmoidoskopi İstem Formu

Adı,soyadı : Yaşı :
Mesleği : Cinsiyeti :
Telefonu (ev tel, cep tel.) :

Ailesinde veya kendisinde kalın bağırsak kanser veya polip hikayesi: ( ) Var ( ) Yok
Açıklama:

Ailesinde veya kendisinde diğer kanser hikayesi: ( ) Var ( ) Yok
Açıklama:

Bilinen hastalık varlığı:

Daha önce hiç tarama yapılmış mı?
(GGK,Baryumlu grafi, sigmoidoskopi/kolonoskopi) ( ) Evet ( ) Hayır
Açıklama:

Kişiyi yönlendiren sağlık kurumu

Kişiyi yönlendiren hekimin:
Adı,soyadı:
İrtibat telefonu:

Tarama istek nedeni:
( ) Şikayetleri nedeni ile ( ) Ailesel kanser hikayesi
( ) Ailesel polip hikayesi ( ) Risk grubu içinde olması
( ) Diğer
Açıklama:

Randevu: A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Endoskopi ünitesi 4. kat Sıhhıye/ANKARA
Hem. Leyla TARIM, Hem. Hayal ZEYBEK
0(312) 508 24 73 • 0(312) 508 24 47

RİSK GRUPLARI

Aile Hikayesi	Risk Grubu
- 50 yaş ve üzerinde olan bireyler - Ailede veya kendinde kalın bağırsak polipi veya kanseri hikayesi yok veya Bir hala, teyze, amca, veya dayıda veya onların çocuklarında (kuzenlerde) kalın bağırsak polipi veya kanseri hikayesi var - On yıldan fazla İltihabi bağırsak hastalığı olan bireyler (Ülseratif Kolit-Crohn Hastalığı) - Meme yumurtalık ve rahim kanseri olan bireyler	**Vasat Risk**
- Bir ebeveyn veya kardeşin, 60 yaş üzerinde kalın bağırsak polipi veya kanseri olması	**Düşük Risk**
- Kendisinde kalın bağırsak polipi veya kanseri hikayesi veya - Bir ebeveyn, kardeş veya çocuğun 60 yaş veya altında kalın bağırsak polipi veya kanseri olması veya - Birinci derece aile bireyinin ikisinde, kalın bağırsak polipi veya kanseri hikayesi (ikisi de ailenin anne veya baba tarafında)	**Orta Risk**
- ***Ailede 3 veya daha fazla akrabada kalın bağırsak polipi veya kanseri hikayesi olanlarda (özellikle hastaların biri 50 yaş altında hastalığa yakalandı ise)*** - ***Ailesel bir veya daha fazla kalın bağırsak kanseri veya polipi hikayesine ek olarak kendinde polip veya kanser olanlarda kalıtsal veya ailesel kalın bağırsak kanseri olabilir.***	**Yüksek Risk**

Resim 3.3. İlgili sağlık merkezi ile koordinasyon sağlamak amacıyla hazırlanan form

Sonuçların Değerlendirilmesi:

Çalışmaya katılan tüm bireylerin verileri Microsoft Exel programında kaydedildi ve elde edilen verilerin istatistiksel analizi 'SPSS for Windows' yazılım paketinin '11,5' sürümü kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Ekim 2004 ile Mart 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde 400 kişiye tarama amaçlı kolonoskopi yapıldı. Çalışmaya toplam 358 kişi dahil edildi. 42 kişi kalıtsal kolorektal kanser öyküsü (HNPCC, FAP) nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Tarama programına katılanların 191'i (%53,4) kadın, 167'si (%46,6) erkekti. Bireylerin en genci 30, en yaşlısı 83 yaşındaydı. 358 kişinin ortanca yaşı 49,4 olarak bulundu. Bu kişilerden 288'i (%80,4) 40 yaş ve üstü, 70'i (%19,6) 40 yaş altı bireylerdi. Kişiler eğitim düzeyleri bakımından incelendiğinde 184 (%51,4) kişi üniversite, 143 (%39,9) kişi lise ve 31 (%8,7) kişi ilkokul mezunuydu. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Bireylerin sosyodemografik özellikleri

	Bireyler (toplam 358)	
	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	167	46,6
Kadın	191	53,4
Yaş		
40 yaş üzeri	288	80,4
40 yaş altı	70	19,6
Eğitim		
Üniversite	184	51,4
Lise	143	39,9
İlkokul	31	8,7

Tarama programına katılan kişilerin herhangi bir kanser hastalığı bakımından özgeçmişleri sorgulandığında; 354 (%98,9) kişinin sağlıklı olduğu, 3 (%0,08) kişinin meme kanseri ve 1 (%0,03) kişinin de prostat kanseri nedeni ile geçmişte tedavi gördükleri saptandı. Soy geçmişlerine yönelik incelemede; 275 (%76,8) kişinin ailesinde 1 veya daha fazla kolorektal kanser olduğu, 71 (%19,8) kişinin ailesinde

herhangi bir kanser hastalığı olmadığı, 2 (%0,6) kişinin ailesinde birden fazla meme kanseri ve 10 (%2,8) kişinin ailesinde diğer kanserlerin olduğu saptandı. Ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan 275 kişinin hastalarla olan yakınlık dereceleri incelendiğinde; 232 (%68,2) kişinin 1. derece, 39 (%10,9) kişinin 2. derece ve 4 (%1,1) kişinin 3. derece akrabalarında kolorektal kanser olduğu görüldü. Taramaya katılan kişiler risk gruplarına göre sınıflandırıldığında; 86 (%24) kişi vasat, 125 (%34,9) kişi düşük, 125 (%34,9) kişi orta ve 22 (%6,1) kişi yüksek risk grubunda bulunmaktaydı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Risk gruplarına göre tarama sonuçları

	Bireyler (N= 358)		Tarama sonucu (N= 358)							
			Normal		Polip		Malign polip		Kanser	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Soy geçmişinde kanser öyküsü	**275**	76,8	**207**	57,8	**59**	16,4	**5**	1,4	**4**	1,2
-Ailede kolorektal kanser var	**12**	3,4	**9**	2,5	**2**	0,6	**1**	0,3	**0**	0
-Ailede diğer kanser var	**71**	19,8	**29**	8,1	**32**	8,9	**5**	1,4	**5**	1,4
-Ailede kanser yok										
Risk gruplarına göre bireyler										
-Vasat **(yaş ort=53)**	**86**	24	**48**	13,4	**27**	7,5	**7**	1,9	**4**	1,2
-Düşük **(yaş ort=52)**	**125**	34,9	**89**	24,8	**30**	8,3	**4**	1,2	**2**	0,6
-Orta **(yaş ort=42)**	**125**	34,9	**94**	26,3	**28**	7,8	**0**	0	**3**	0,8
-Yüksek **(yaş ort=38)**	**22**	6,1	**14**	3,9	**8**	2,2	**0**	0	**0**	0

Kişilerin hayatlarının bir döneminde dışkılama problemi yaşayıp yaşamadıkları sorgulandığında; 249 (%69,6) kişi herhangi bir problem yaşamadığını, 49 (%13,7) kişi hayatlarında en az 1 kez rektal kanama olduğunu, 18 (%5) kişi zaman zaman dışkılama alışkanlığında değişiklik olduğunu ve 42 (%11,7) kişi kabızlık problemi olduğunu belirtti.

Çalışmaya dahil edilen 358 bireye kolonoskopi yapıldı. 302 (%84,4) kişinin daha önce herhangi bir tarama yöntemini yaptırmadığı, 56 (%15,6) kişinin daha önceden tarama amaçlı kolonoskopi veya sigmoidoskopi yaptırdığı belirlendi. Bu 56 kişinin 33'ünde (%9,2) kolorektal polip ve polipektomi hikayesi vardı. Daha önce hiç tarama yaptırmayan 302 kişinin; 152'si (%42,5) üniversite, 125'i (%34,9) lise ve 25'i (%7) ilkokul mezunuydu. Daha önce tarama yaptıran 56 kişiden 32'si (%8,9) üniversite, 18'i (%5) lise ve 6'sı (%1,7) ilkokul mezunuydu.

Çalışmaya dahil edilen 358 kişinin tarama sonuçları değerlendirildiğinde; 245 (%68,4) kişide herhangi bir patoloji saptanmadı. 104 (%29,1) kişide polip saptandı. Polip saptanan kişilere aynı seansta veya daha sonraki bir seansta polipektomi yapıldı. 9 (%2,5) kişide malignite düşündüren polipoid veya ülserovejetan kitle saptandı ve biyopsi yapıldı. Tarama sonucunda polip saptanan 104 (%29,1) kişinin 96'sı (%26,8) 40 yaşın üzerindeydi. Polip saptanan 104 kişinin 42'si (%11,7) kadın, 62'si (%17,3) erkekti. Yine tarama sonucu kitle saptanan 9 (%2,5) kişinin 8'i (%2,2) 40 yaşın üzerindeydi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Genel tarama sonuçları

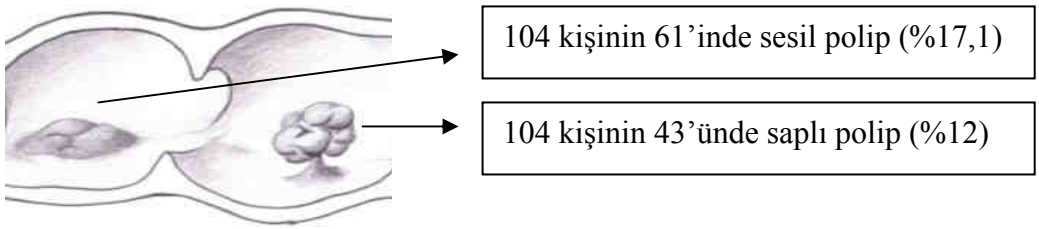
Tarama sonucu	**Bireyler (toplam 358)**	
	Sayı	**%**
Patoloji yok	245	68,4
Polip(+) 40 yaş üstü 40 yaş altı	104 96 8	29,1 26,8 2,3
Kitle	9	2,5

Tarama sonucunda polip veya polipler saptanan toplam 104 (%29,1) kişide poliplerin demografik özellikleri incelendi ve şu sonuçlar elde edildi:

a. <u>Polip Sayısı</u>: 68 (%19) kişide tek polip, 27 (%7,5) kişide 2-4 arası polip ve 9 (%2,6) kişide multipl polip saptandı.

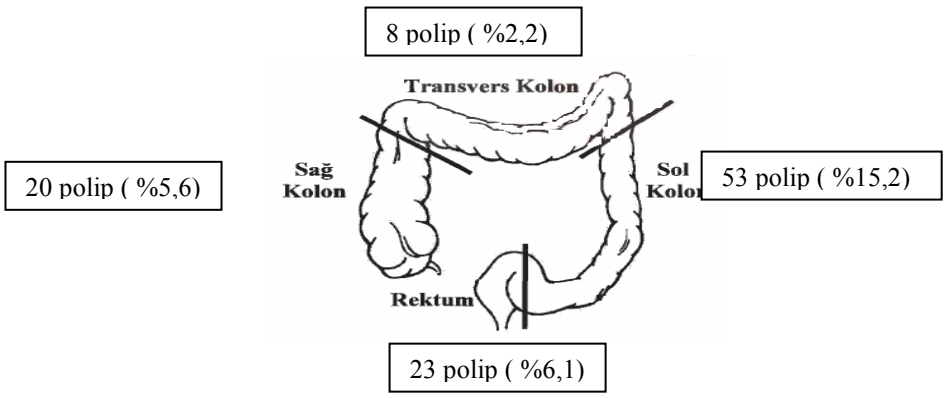
b. <u>Polip Boyutu</u>: Polip boyutunun 81 (%22,6) kişide 1 cm'nin altında, 13 (%3,6) kişide 1-2 cm arası ve 10 (%2,9) kişide 2 cm'den büyük olduğu görüldü.

c. <u>Polip Cinsi</u>: Polip saptanan kişilerde poliplerin; 61'i (%17,1) sesil, 43'ü (%12) saplı yapıdaydı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. tarama sonucu saptanan sesil ve saplı polip oranı

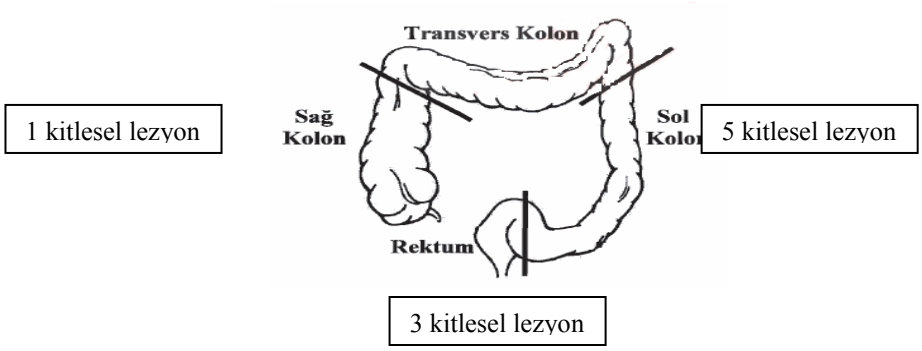
d. <u>Poliplerin Lokalizasyonu:</u> Polip saptanan 104 kişide poliplerin lokalizasyonuna bakıldığında; 23 (%6,1) polibin rektum, 53 (%15,2) polibin sol kolon, 20'sinin (%5,6) sağ kolon, 8'inin (%2,2) de transvers kolon yerleşimli olduğu görüldü. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Tarama sonucu saptanan poliplerin lokalizasyon şeması

Tarama sonucunda malign görünümlü kitle saptanan 9 (%2,5) kişideki lokalizasyon dağılımına bakıldığında; 3 (%0,8) lezyonun rektum, 2'sinin (%0,6)

sigmoid kolon, 2'sinin (%0,6) inen kolon, 1'inin (%0,3) splenik fleksura ve 1'inin (%0,3) de çekum yerleşimli olduğu görüldü. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Tarama sonucu saptanan kitlelerin lokalizasyon şeması

Tarama sonucunda polip saptanan 104 (%29,1) bireyde, poliplerin demografik özellikleri tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Tarama sonucunda poliplerin demografik özellikleri

Polip saptanan bireylerde poliplerin demografik özellikleri	**104 bireyde polip**	**29,1 (n= 358)**
	Sayı (n= 104)	% (n= 358)
Polip sayısı		
- Tek polip	**68**	19
- (2-4) arası polip	**27**	7,5
- multipl polip	**9**	2,6
Polip boyutu		
- 1 cm'nin altında polip	**81**	22,6
- (1-2) cm arası polip	**13**	3,6
- 2 cm'den büyük polip	**10**	2,9
Polip cinsi		
- Sesil polip	**61**	17,1
- Saplı polip	**43**	12
Polip lokalizasyonu		
- Rektum	**23**	6,1
- Sol kolon yerleşimli	**53**	15,2
- Sağ kolon yerleşimli	**20**	5,6
- Transvers kolon yerleşimli	**8**	2,2

Risk gruplarına göre tarama sonuçları değerlendirildiğinde (n=358); polip saptanan 104 (%29,1) kişinin 64'ünü (%17,9) ailesinde kolorektal kanser olan bireyler oluşturmaktaydı. 40 (%11,2) kişinin ailesinde kolorektal kanser yoktu. Polip saptanan 104 (%29,1) kişinin 34'ü (%9,5) vasat, 34'ü (%9,5) düşük, 28'i (%7,8) orta, 8'i (%2,2) yüksek risk grubundaydı. Tarama sonucu kitle saptanan 9 (%2,5) kişinin 4'ü (%1,1) vasat, 2'si (%0,6) düşük, 3'ü (%0,8) orta risk grubundaydı. Risk gruplarına göre tarama sonuçları tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Risk gruplarına göre tarama sonuçları

Risk gruplarına göre tarama sonuçları	Patoloji yok		Polip		Malign polip		Kanser	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
- Ailesinde kolorektal kanser olan bireyler **(n= 275) yaş ort=46**	**207**	75,2	**59**	21,5	**5**	1,8	**4**	1,5
- Ailesinde kolorektal kanser olmayan bireyler **(n= 83) yaş ort=57**	**38**	45,9	**34**	40,9	**6**	7,2	**5**	6
-Vasat risk grubu **(n=86)**	**48**	55,8	**27**	31,4	**7**	8,1	**4**	4,7
-Düşük risk grubu**(n=125)**	**89**	71,2	**30**	24	**4**	3,2	**2**	1,6
-Orta risk grubu **(n=125)**	**94**	75,2	**28**	22,4	**0**	0	**3**	2,4
-Yüksek risk grubu **(n=22)**	**14**	63,6	**8**	36,4	**0**	0	**0**	0

Tarama işlemi sırasında polipektomi yapılan, kitle saptanıp biyopsi yapılan kişilerin patoloji sonuçları taramaya katılan tüm bireyler içinde değerlendirildiğinde (n= 358); 67 (%18,7) kişide adenomatöz polip, 26 (%7,3) kişide inflamatuar polip ve geriye kalan 11 (%3,1) kişide malignite gösteren polip saptandı (n= 104). Malign görünümlü kitle tespit edilen 9 (%2,5) kişinin patoloji sonucunda 9'unda (%2,5) da kanser (Adeno ca) saptandı. Patoloji sonucu malign polip saptanan 11 (%3,1) kişinin 7'si (%2) vasat, 4'ü (%1,1) düşük risk grubundaydı. Kanser saptanan 9 (%2,5) kişinin 4'ü (%1,1) vasat, 2'si (%0,5) düşük, 3'ü (%0,8) orta risk grubundaydı. (Tablo 4.5)

Patoloji sonucunda kanser saptanan 9 (%2,5) kitlesel lezyonun 8'i (%2,2) sol kolon, 1'i (%0,3) sağ kolon yerleşimliydi. (Şekil 4.3) Poliplerin yerleşim lokalizasyonlarına göre patoloji sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 4.6).

Rektum yerleşimli 23 (%6,1) polipten;

- 7'si (%1,8) inflamatuar polip
- 14'ü (%3,8) adenomatöz polip
- **2'si (%0,5) malign polip**

Sol kolon yerleşimli 53 (%15,2) polipten;

- 16'sı (%4,6) inflamatuar polip
- 29'u (%8,3) adenomatöz polip
- **8'i (%2,3) malign polip**

Transvers kolon yerleşimli 8 (%2,2) polipten;

- 7'si (%2) adenomatöz polip
- 1'i (%0,2) inflamatuar polip

Sağ kolon yerleşimli 20 (%5,6) polipten;

- 3'ü (%0,9) inflamatuar polip
- 16'sı (%4,4) adenomatöz polip
- **1'i (%0,3) malign polip**

Tablo 4.6. Tarama sonucu saptanan lezyonların histopatalojik özellikleri

Patoloji sonucu (polip + kanser)	Toplam 113	31,6
	Sayı	%
İnflamatuar polip	**27**	**7,5**
-Rektum	7	1,8
-Sol kolon	16	4,6
-sağ kolon	3	0,9
-transvers kolon	1	0,2
Adenomatöz polip	**66**	**18,5**
-Rektum	14	3,8
-Sol kolon	29	8,3
-Sağ kolon	16	4,4
-Transvers kolon	7	2
Malign polip	**11**	**3,1**
-Rektum	2	0,5
-Sol kolon	8	2,3
-Sağ kolon	1	0,3
Kanser (Adenoca)	**9**	**2,5**
-Rektum	3	0,8
-Sol kolon	5	1,4
-Sağ kolon	1	0,3

Patoloji sonucunda malign polip olduğu tespit edilen 11(%3,1) kişinin 6'sına cerrahi tedavi uygulandı. 5 kişide karsinoma insitu tespit edildi. Bu kişilere ek bir tedavi uygulanmadı ve takip önerildi. Ayrıca tarama sonucunda kanser tespit edilen 9 (%2,5) kişiye de cerrahi tedavi uygulandı. (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Kanser saptanan bireylerde uygulanan tedavi

Patoloji sonucu	**Tedavi**	
	polipektomi	**cerrahi**
Malign polip (Karsinoma insitu)	5	-
Malign polip (İnvazif kanser)	6	6
Kitle (invazif kanser)	-	9

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde kanser nedeni ile olan ölümler arasında 2. sırada yer almaktadır (1,2,3,6,12,13). T.C. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kolorektal kanserler; 1997 yılında ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 4. sırada (%5,85), kadınlarda ise 2. sırada yer almaktadır (%7,23). Yine Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerinde kolorektal kanserler; en sık görülen kanserler arasında kadınlarda 2., erkeklerde 3. sırada yer almaktadır (2). Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser vakası bildirilmektedir.Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistikleri 2003 yılı verilerine göre 42000'i (%28) rektal karsinom olmak üzere 147500 yeni kolorektal karsinom vakası tespit edilmiştir. Bunlardan 57100 kişi bu hastalık nedeni ile kaybedilmiştir (3). Kolorektal kanserlerde yaşam, hastalığın teşhis esnasındaki klinik ve patolojik evresiyle yakın alakalıdır. Epidemiyolojik veriler kolorektal kanserlerin önlenmesi veya sıklığının azaltılmasına yönelik çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir. Bu konuda ne yazık ki ülkemiz kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmadan yoksundur ve düzenli kanser kayıt programları da yoktur.

Kolorektal kanserlerin %90'ından fazlası adenomatöz poliplerin doğal seyri sonucu gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda kolorektumda adenomların dağılımı ile karsinom dağılımının paralel olduğu ve düzenli kolonoskopik takip ve polipektomi yapılan bireylerde kolorektal kanser insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (35,38,39). Klinik çalışmalar adenomdan invasif kansere ilerleyişin 8-10 yıllık bir zaman periyodunu kapsadığını göstermiştir (36). Bu uzun süreçte, toplumda kolorektal kanserlere yönelik tarama testlerinin etkin bir şekilde uygulanabilmesi kanserleşme riski olan poliplerin daha kanserleşmeden tespit edilmesi ve tedavisi neticesinde kolorektal kanser gelişimi önlenebilecektir. Kolorektal kanserler yapılacak bir tarama programı ile önlenebilecek ya da erken teşhis edilip küratif tedavi yapılabilecek hastalıklardır. ABD'de kolorektal kanser insidansı 1992-1996

yılları arasında tarama testlerinin yaygınlaşması ve kolon poliplerinin erken tespiti ve eksizyonu ile anlamlı bir düşüş göstermiştir. (%2,1/yıl) (54) ABD'de kolorektal kanser vakalarının %30-40'ını erken evre kanserler oluştururken, bu oran ülkemizde ne yazık ki çok düşüktür. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada; 1985-2001 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı ile ameliyat edilen 1771 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve çalışma sonucunda hastaların %82'sinde ileri evre tümör olduğu tespit edilmiştir (7). Bu durum tarama testlerinin önemini açıkça ortaya koymaktadır..Her ne kadar son yıllarda kadınlarda meme ve serviks, erkeklerde prostat kanserleri ile ilgili toplumumuzu bilgilendirmeye yönelik tarama ve erken tanı amaçlı programlar geliştirilmişse de erken tanı ve tedavi ile tamamen küratif olan kolon ve rektum kanserleri ile ülkemizde halen birçok hastanın kaybediliyor olması çok üzücüdür.

Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı önceden var olan bir adenomatöz polip zemininde gelişir. Adenomatöz polip prevalansı 40 yaş öncesi yaklaşık %20-30 iken, 60 yaşından sonra %40-50'dir (38).Yapılan otopsi çalışmalarında batı ülkelerinde %60 oranında adenom saptanırken, gelişmemiş ülkelerde, bu oran %5,5 bulunmuştur. Adenomlar bazen multiple sayıda olabilirler (eş zamanlı veya farklı zamanda oluşan). İki veya daha fazla adenomun birlikteliği yapılan iki ayrı otopsi çalışmasında %36 ve %50 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte multipl lezyon görülme sıklığı da artmaktadır. Kolonoskopik polipektomilerde %2-12, kolorektal rezeksiyon serilerinde %4-9 oranlarında malign poliplere rastlanmaktadır (39). Bir polipte karsinoma riski %0,8-11 arasında değişir. 5 mm'den daha küçük poliplerde malignite riskinin yok denecek kadar az olduğuna dair genel inancın aksine yakın zamanlı bir çalışmada 6mm'den küçük poliplerde %4 oranında malignite açısından yüksek risk faktörleri (>25 villöz yapı ve ağır displazi) saptanmış ve çaplarına bakılmaksızın bütün poliplerin tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (40).

Bugün çoğu çevreler tarafından kolonoskopi, kolorektal kanser tarama programlarında altın standart olarak kabul edilmektedir. Amerika'da yaşları 50 ile 75 arasında değişen 3196 asemptomatik birey üzerinde yapılan kolonoskopik tarama çalışmasında %97 oranında çekuma ulaşıldığı ve işleme bağlı morbiditenin çok düşük olduğu (%0,3) belirtilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerde %38 oranında polip, %1,6

oranında malign polip ve %1 oranında invazif kanser saptanmış ayrıca distal kolonda hiç lezyon olmayan 48 (%2,7) bireyde proksimal kolonda lezyon saptandığı belirtilmiştir. Çalışma sonunda, kolorektal kanser taramasında tek başına sigmoidoskopinin proksimal lezyonları saptaması bakımından yetersiz kalabileceği belirtilmiştir (56).

Çalışmamızda genel popülasyonda polip görülme oranı %29,1 olarak bulunmuştur. Bunun %26,8'ini 40 yaş üstü, %2,3'ünü 40 yaş altı bireyler oluşturmuştur. Çalışma sonucunda tüm popülasyonda %3,1 oranında malign polip ve %2,5 oranında kanser tespit edilmiştir.

Kolorektal kanserler ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Ülkemizde kolon ve rektum kanserleri genellikle ileri evrede tanındıklarından ve 8-10 yıllık premalign dönemlerinden dolayı asemptomatik bireylerin taranması büyük önem taşımaktadır. Batı toplumlarında kimlerin tarama testine tabi tutulacakları (risk altındaki bireyler) ve bu bireylerin ne şekilde taranacakları belli iken ne yazık ki ülkemizde bu kriterler tam olarak belirlenememiş ve uygulama bulamamıştır. Ailesinde kolorektal kanser hikayesi olan bireylerde bu kanserin gelişme riski normal topluma göre dört kat arttığı halde, bu gruptaki bireylere bile yeterli tarama testi programları uygulanamamaktadır. Kolorektal kanser taraması diğer kanserlere oranla daha komplikedir. Örneğin meme kanserinde tarama için uygun kadınlara, 1 standart tarama yöntemi (mammografi) vardır. Oysa kolorektal kanserler için daha fazla sayıda önerilen tarama yöntemi bulunmaktadır. Tarama programlarına; hastaların kişisel, ailesel risk faktörleri ve medikal öyküleri değerlendirilip hastaların risk grupları sınıflandırılarak başlanmalıdır. Böylece kişiye uygun tarama yöntemleri de tanımlanabilir. Ortalama risk gurubunda erkek ve kadın için kolorektal kanser ve adenomatöz polip taramasının 50 yaşında başlatılması önerilmektedir (42).

Ülkemizde kolorektal kanserlerin tanısındaki gecikme nedenleri; bilgisizlik, görsel ve yazılı basının konuya olan duyarsızlığı, doktora gitmeye çekinme, hastaların kendi sağlıklarına karşı ilgisizlikleri, sağlık politikaları düzenlenirken koruyucu hekimliğe gerekli önemin gösterilmemesi ve alt yapı eksiklikleri gibi faktörlerdir.

Ülkemizde batı toplumunda sınır olan 50 yaş üzerindeki bireylere tarama yapılmadığı için hastalar hastalığın ileri evrelerinde hekime başvurmakta ve kolorektal kanserlerdeki ölüm oranı artmaktadır. Geç evrede yakalanan kolorektal kanserli hastaların ameliyat, kemoterapi, radyoterapi, hastanede kalış süreleri ve işlerinden geri kaldıkları dönemler dikkate alındığında sağlık giderlerinin erken evrede yakalanan hastalara göre oldukça fazla olması kaçınılmazdır.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında geniş katılımlı tarama programlarının hayata geçirilebilmesi için kolorektal kanserli hastalar ile sık karşılaşan hekimlerin bu konuda bilgili ve hassas olmaları gerekmektedir. Bu konuda, kolorektal kanserlerde kullanılan tarama yöntemlerine doktorların yaklaşımını belirlemek amacıyla 278 hekim üzerinde yapılan bir anket çalışmasında; kolorektal kanserler açısından risk taşıyan bireyler ile en sık karşılaşan branşlardaki uzman hekimlerin bile, kendilerine veya risk taşıyan ebeveynlerine tarama testi yaptırmada çeşitli nedenlerle ihmalkar davrandıkları ortaya çıkmıştır (55). Bu ihmalkar davranışın tüm hekimler ve hekim adayları göz önüne alındığında daha yüksek oranlara çıkacağı açıktır. Kolorektal kanser tarama programlarının hayata geçirilmesi ve bu sırada hekimlerin ve hekim adaylarının da daha güncel bilgiler ile aydınlatılması zorunludur.

Bununla beraber bu çalışmanın sonuçları, Türk toplumundaki kolorektal polip, kolorektal kanser dağılım özelliklerini ve sıklığını tam olarak yansıtmamaktadır. Daha yeterli sonuçlar alınabilmesi için tarama programlarının daha geniş ölçekli ve bir çok merkezde yürütülmesi ve sonuçların tamamının değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak kolorektal kanserlerde, tarama ve erken tanı ile kanser gelişimi olmadan hastalığı küratif olarak tedavi etmek mümkündür.

6. ÖZET

Kolorektal Kanserlerde Tarama (Pilot Çalışma)

Kolorektal kanserler, dünyada ve ülkemizde her iki cinste de en sık görülen kanserlerden biridir. Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı önceden var olan bir polip zemininde gelişir. Tarama testlerinin yaygın kullanımı ile kolorektal kanserlerin mortalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu pilot çalışmada amacımız; kolorektal kanserlerde risk grubuna giren bireyleri kanser ve premalign lezyonlar açısından taramaktır. Amacımız bu pilot çalışma sonucunda, ülkemizdeki risk grubundaki bireylere yönelik toplum tabanlı bilgilendirme ve tarama programlarının oluşturulmasında öncülük edecek veriler elde etmektir.

Bu pilot çalışma çerçevesinde, ekim 2004 ile şubat 2008 tarihleri arasında kolorektal kanserlerde risk grubuna giren bireyleri taramak amacı ile toplam 358 kişiye kolonoskopi yapıldı. Ailesinde kolorektal kanser veya polip hikayesi olan, kendisinde kolorektal polip hikayesi olan ve gönüllü olarak tarama programına katılmak isteyen bireyler çalışmaya alındı. Daha önceden kolorektal kanser öyküsü olan, inflamatuar bağırsak hastalığı olan ve kalıtsal kolorektal kanser öyküsü olan (HNPCC, FAP) bireyler çalışma dışında bırakıldı.

Tarama sonucunda 104 (%29,1) kişide polip, 9 (%2,5) kişide malign görünümlü kitlesel lezyon saptandı. (n=358) Histopatolojik değerlendirme sonucunda; 67 (%18,7) kişide adenomatöz polip, 26 (%7,3) kişide inflamatuar polip, 11(%3,1) kişide malign polip (5'i karsinoma insitu, 6'sı invazif kanser) ve 9 (%2,5) kişide invazif kanser saptandı. (n=358).

Bu pilot çalışmanın sonuçları toplumun genelini yansıtmasa da, ülkemizde kolorektal polip ve kanser sıklığı yüksektir. Kolorektal kanserlerde, tarama ve erken tanı ile kanser gelişimi olmadan hastalığı küratif olarak tedavi etmek mümkündür. Bu konuda toplumun daha çok bilinçlendirilmesi ve tarama programlarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanserler, Tarama, Pilot çalışma

7. SUMMARY

Screening For Colorectal Cancers (A Pilot Study)

Colorectal cancer is one of the most common cancers not only wordwide but also in our country in both males and females. Most of the colorectal cancers originate from the already existing polyps. It has been shown that there is a decrease in the mortality rates of colorectal cancers after the daily use of screening tests are established. The aim of this pilot study is to screen all individuals that are in the risk group for cancer and other premalignant lesions. Our aim is to obtain data that will help to pioneer the establishment of screening and informing programs for the population that belong to the risk groups in our country.

In this pilot study, 358 patients in Ankara district that have the risk of developing colorectal cancer has been undertaken for colonoscopy between October 2004 to February 2008. Different risk groups are consisted of the patients that have had a history of cancer or polyps in their family or polyps in their own colorectal region. The patients that had a history of colorectal cancer, inflammatory bowel disease and hereditary colorectal cancer (HNPCC, FAP) were released out of study.

As the result of study in 104 (%29,1), 9 (%2,5) cases confirmed polyps and clinically suspicious malignant lesion respectively (n=358). Histopathologic studies showed in 67 (%18,7), 26 (%7,3), 11 (%3,1), and 9 (%2,5) cases adenomatuos polips, inflammatory polips, malignant polips and invasive colorectal cancer respectively. (5 cases of malignant polyps were carcinoma insitu and 6 cases of invasive cancer).

Ths pilot study can indicate the high prevelance of colorectal cancer in our country. Screening and early diagnosis of colorectal cancer can increase the curative probability of this cancer. Further studies in screening and informing these patients in our country is needed.

Key Words: Colorectal cancers, Screening, A pilot study

8. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisoni P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer İncidence, Mortality and Prevalence Worldwide<http://www.dep.iorc.fr/globocan/globocan.htm>

2. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı: Kanser İstatistikleri; http://sbu.saglik.gov.tr

3. Jemal A, Murroy T, Samuels A, et al: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.

4. İnger DB; Colorectal Cancer Screening; Primary Care; 1999; 26 (1); 179-187

5. Borum ML; Colorectal Canser Screening; Primary Care: Clinics İn Office Practice; 2001;28 (3); 661-674.

6. Donald JJ, Burhenne HJ; Colorectal Cancer: Can We Lower The Death Rate İn The 1990s?; Canadian Family Physicion; 1993; 39; 107-114

7. Erkek B, Ozkan N, Aribal D, et al. Subsite distribution of colorectal carcinoma and implications for screening; a retrospective audit of 1771 cases. Hepatogastroenterology. 2007 Jan-Feb; 54 (73): 77-80.

8. World Cancer Research Fund, American İnstitute for Cancer Research. Food nutrition and the prevention of Cancer: a gobal perspective. Washington, DC. World Cancer Research, 1997.

9. Colditz GA, Connuscio CC, Frozier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: İmplications for prevention. Cancer Causes Control 1997; 8: 649-67.

10. Thun MJ, Namboodiri M, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 1991; 325: 1593-6.

11. Winawer SJ, Zouber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med 1993; 329: 1977-81.

12. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, etal. The National Cancer Data Base. Cancer 1996; 78: 918.

13. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Globa: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:33.

14. Boyle P, Lonhman JS. ABC of colorectal cancer. Epidemiology. BMJ 2000; 321: 805-8.

15. Giovannucci E. An updated rewiew of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 725-31.

16. Fonte R, Benatti P, Gregoria C, et al. Colorectal Carcinoma İn Different Age Groups: A Population Based İnvestigation; The American Journal of Gastroenterology; 1997; 92(9): 1505-1509.

17. Lovett E. Family Studies İn Cancer of The Colon and Rectum; British Journal of Surgery; 1976; 63: 13-18.

18. Rozen P, Ron E; A Cost Analysis of Screening Methodology For Family Members Of Colorectal Cancer Patients; The American Journal of Gastroentetology; 1999; 84(12): 1548-1551.

19. Kodner IJ, Fry RD, Felshman JW, Birnboum Elt, Read TE; İn. Schwarts SI(ed.); Colon, Rectum And Anus; Principles of Surgery; Volume II; Mc Crow-Hill Book Company; New York; 1999; 1265-1382.

20. Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non- polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). Rewiew. Cancer İnvert 2002; 20(1): 102-9.

21. Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditery colorectal cancer. Semin Oncol. 2005; 32(1): 11-23.

22. Ekbom A, Helmick C, Tach M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population- based study. N Engl J Med 1990; 323: 1228.

23. Willenbucher RF, Zelman SJ, Ferrel LD, et al. Chromosomal alteration in ulcerative colitis-related neoplastic progression. Gastroenterology 2001; 120: 820.

24. Bretnall TA, Haggitt RC, Robinovitch PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1996; 110: 331.

25. Hu FB, Manson JE, Liu S, rt al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus(type 2) and risk of colorectal cancer in women. J Natl Cancer İns 1999; 91: 542.

26. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. Scand J Gatroenterol 1995; 30: 1017.

27. Shimizu N, Nagota C, Shimuzu H, et al. Height, weight and alchol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. Br J cancer 2003; 88: 1038.

28. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and Ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. Br J Surg 1982; 69: 414.

29. Fukuda I, Hizuka N, Murakomi Y, İtoh E. Clinical features and therapeutic out comes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical Universty. İntern Med 2001; 40: 987.

30. Ulvik A, Evensen ET, İen EA, etal. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. Am J Med Genet 2001; 101: 246.

31. Bond JH. Polyp guidline: Diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Am J Gastroenteral 2000; 95: 3053

32. Risks and benefits of estrogen and progestin in healty postmenopausol women: pricipal reults from the women's Health Initrative rondomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321.

33. Wochtershauser A, Akoglu B, Stein J. HMG-coA reductase inhibitor mevastatin enhances the growth inhibitory effect of butyrate in the colorectal carcinoma cell line Caco-2. Carcinogenesis 2001; 22: 1061.

34. Daniel C. Chung. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. Gastroenterology 2000; 119: 854-65.

35. Ronucci L, Pedroni M, Vacino F. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. Cell prolif 2000; 33: 1-18.

36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Eng J Med 1988; 319: 525-32.

37. Lynch John P, Hoaps Timothy C. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hemotol Oncol Clin N Am 2002; 16: 775-810.

38. SR Hamilton, B Vogelstein, Kudo S, et al. (Eds.), World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the Digestive System, LARC Pres Lyon 2000 103-47.

39. Markowitz AJ, Winower SJ. Management of colorectal polyps. CA Canser J Clin 1997 47: 93-111.

40. Church JM. The Clinical significance of small colorectal polyps. ASCRS Annuel Meeting, June 21-26, New orleans, Program Guide and Abstracts 2003; 167.

41. Jass JR. Serrated route to colorectal cancer. Back street or super highway? J Pathol 2001; 193:283-5.

42. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, et al. Gastrointestinal Consortium Panel. Colorektal cancer screening and surveillance: Clinical guidlelines and rotionale - Update based on new exidence. Gastroenterology 2003; 124(2): 544-60.

43. D. James; Screening For Rectal Cancer; Hepato-Gastroenterology; 2000; 47: 305-309.

44. Hawley ST, Levin B, Vernon SW; Colorectal Cancer Screening By Primary Care. Physicions in Two Medical Care Organizations; Cancer Detection And Prevention; 2001; 25(3): 309-318.

45. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Brodley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 1993; 328(19): 1365-71.

46. Kronbarg O, Fenger C, Olsen J, Jargensen OD, Sondergoord O. Randomized study of screening for colorectal cancer with fecal occult-blood test. Lancet 1996; 348(9040): 1467-71.

47. Mandel JS, Church TR, Ederer F,Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal accult blood. J Notl Cancer Inst 1999; 91(5): 434-7.

48. J. H. Bond; Colon Polyps And Cancer; Endoscopy; 2001; 33(1): 46-54.

49. Farraye FA, Wolbce M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12(1): 41-51.

50. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahren DJ, Gorewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Verons Affairs cosperative study Group 380. N Engl J Med 2000; 343(3): 162-8.

51. Fenlon HM, Nures DP, Schroy PC 3rd, Barish MA, Clorke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and canventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. N Engl J Med 1999; 341(20): 1496-503.

52. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detektion of altered human DNA in stool: Feasibility of a multitarget assoy panel. Gastroenterology 2000; 119(5): 1219-27.

53. Dong SM, Traversa G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. J Notl Cancer İnst 2001; 93(11):858-65.

54. Cancer Facts And Figures 2000; American Cancer Society; 9-11

55. Altug E, Burhanoglu S, Erkek B, Kuzu A. Kolorektal kanserlerin erken teşhisinde kullanılan tarama testlerine doktorların yaklaşımı. Güncel Gatroenteroloji 2002; 6(1): 25-28.

56. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adult for colorectal cancer N Engl J Med 2000; 343: 162-8.