

KOLON KANSERİ

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında meme, prostat ve akciğer kanserlerinden son 4.sırada yer almakta ve erkek ve kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %10-15 ini oluşturmaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka teşhis edilmekte ve kolorektal kansere bağlı 500.000 ölüm bildirilmektedir. Dünya sağlık örgütü kayıtlarına göre her yıl teşhis konulan yeni vaka sayısı 800.000 civarındadır. 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 147.500 yeni kolorektal kanser vakası tesbit edilmiş (105.500 kolon, 42.000 rektal kanser) ve kolorektal kanser nedeniyle 57.000 ölüm bildirilmiştir. Bu sayı tüm kanser ölümlerinin %10 nundan sorumludur. Başka bir yönden bakıldığında ABD de yaşayan insanların yaklaşık %5 i hayatları boyunca kolorektal kansere yakalanma riski taşımaktadır. Erkek/kadın oranı 1.3 dür. Bazı yayınlarda her iki cins arasında eşit dağılım olduğu bildirilmektedir.

Son 10 yılda kolorektal kanser insidansında bir azalma olduğundan, kolorektal kanser sıklığının 50/100.000 den 40/100.000 a indiğinden bahsedilmektedir.Bu azalma özellikle beyaz ırkta belirgindir ve siyahlarda kolorektal kanser insidansında bir azalma saptanmamıştır. Benzer şekilde beyaz ırkta kolorektal kansere bağlı mortalite %10 oranında bir azalma gösterirken siyahlarda mortalitenin sabit kaldığı ve halen beyazlardakinden iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu ırksal farklılıktan sosyoekonomik değişiklikler yanında muhtemelen biyolojik faktörler de sorumludur. Beyazlarda görülen mortalite azalmasından erken teşhis, düşük operatif mortalite ve kolonoskopi ve endoskopik polipektominin giderek artan sıklıkta kullanımı rol oynuyor olabilir.

Kolorektal kanser sıklığı değişik coğrafyalarda yaşayan toplumlara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'nın gelişmiş ülkelerinde, Avustralya, Yeni Zelanda ve Orta Avrupada insidans yüksek, Asya ve Güney Amerikada düşüktür. Kolon kanseri ve rektal kanser sıklığı genelde paralellik göstermekle birlikte coğrafi farklılık kolon kanserinde daha belirgindir. Kuzey Amerika gibi yüksek riskli bölgelerde kolon kanseri rektal kansere göre iki kat daha sık görülmektedir. Kolorektal kanser sıklığı aynı ülke içinde de yörelere ve topluluklara göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık muhtemelen diyet ve çevresel faktörlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanserin yüksek yağ ve düşük fiber içeren diyetle beslenen toplumlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden topluluklarda risk artmaktadır. Uygulanan diyetin önemi göçmenler üzerinde yapılan araştırmalarla açığa kavuşturulmuştur. 1950-1960 yılları arasında ABD'ne (Havai) göç eden Japonlarda kolorektal kanser görülme sıklığı nativ Japonlara göre kısa bir süre içinde artış göstermiş ve bu göçmenlerin daha sonraki yıllarda Amerikada doğan ve yaşayan aile bireylerinde kolorektal kanser gelişme sıklığı nativ Amerikalılarınkine oldukça yakın bir seviyeye erişmiştir. Aynı şekilde bir insidens artışı 2. Dünya savaşında Avustralya'ya göç eden Avrupalılarda ve Yemen ve Kuzey Afrika gibi düşük riskli alanlardan İsrail'e göç eden Yahudilerde gözlenmiştir.

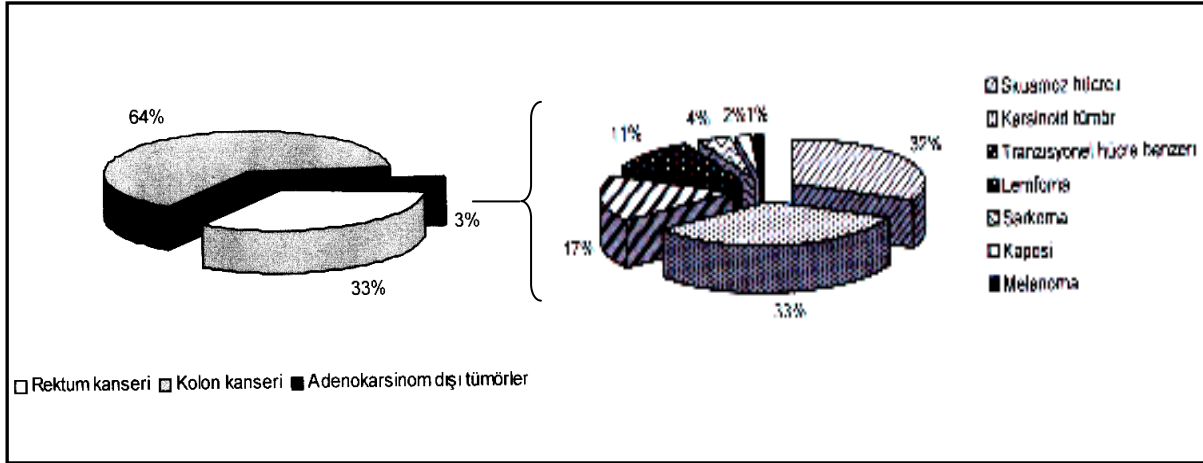
Kolorektal kanserde hastalığın ortaya çıkış yaşında herediter özellikler önemli bir yere sahip gibi görünmektedir. Ailevi kolon polipozisi (Familial colonic polyposis – FAP) ve polipozisle birlikte olmayan herediter kolon kanseri (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) gibi güçlü kalıtsal geçiş gösteren sendromlara sahip olan hastalarda kolorektal kanser genellikle 40 yaş öncesinde gelişmektedir. Güçlü bir kalıtsal özellik göstermeyen

sporadik kolon kanseri vakalarında ise hastalık genellikle genellikle 60-75 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır.

Son bir kaç dekaddan beri teşhiste kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi tekniklerin keşfi ve radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapide kullanılan yeni yöntemlerin kullanıma girmesi kolorektal kanserin daha erken dönemde teşhis edilmesine ve mortalitesinin azalmasına yol açmıştır.

Sınıflama

Kolon tümörlerinin çok büyük bir bölümü adenokanserlerdir. Adenokanserler dışındaki tümörler tüm kolon tümörlerinin yaklaşık %3 lük bir bölümünü oluştururlar. Bunlar arasında skuamoz kanserler (%34) ve kolonun karsinoid tümörü (%33) en sık görülenlerdir. Hemen her zaman anal kanaldan kaynaklanan transizyonel hücreli tümörler, genellikle rektum ve çekumdan kaynaklanan primer lenfomalar (%11), sarkomlar (leiomyom, leiomyosarkom ve kaposi sarkomu) (%4) ve melanomlar (<%1) daha az sıklıkta görülür. Hemanjiom, lenfanjiom, nörofibrom ve granüler hücreli myoblastom ise çok nadir olarak rastlanabilecek diğer kolon tümörlerdir,(Şekil-1).



Şekil-1: Kolorektal tümörlerin cinslerine göre dağılımı

Kolorektal kanserde etiyoloji ve patogenezi

Kalıtımsal faktörler ve ailede kolorektal kanser varlığı

Ailevi kolon polipozisi (Familial adenomatous polyposis- FAP), herediter yassı adenom sendromu (Hereditary flat adenoma syndrome) ve polipozisle birlikte olmayan herediter kolon kanseri sendromu (Lynch sendromu, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer- HNPCC) hariç tutulacak olursa kolorektal kanserlerin büyük bir bölümü belirgin kalıtsal bir genetik bozuklukla birlikte değildir. FAP li hastalarda 5. kromozomda bulunan APC (adenomatous polyposis coli) geni mutasyona uğramış olup kolonda yüzlerce ve binlerce ifade edilecek sayıda adenom gelişimi söz konusudur. FAP otozomal dominant geçiş gösterir ve kolektomi yapılmadığı takdirde hastaların büyük bir bölümünde (%80) 40 yaş civarında kolorektal kanser oluşur. HNPCC sendromu da otozomal dominant geçiş gösterir ve genellikle 50 yaş öncesinde, özellikle sağ kolonda ortaya çıkan kolon kanseri varlığında düşünülmelidir. İki veya daha fazla sayıda birinci veya ikinci derece akrabasında 45 yaşından önce kolon kanseri gelişenlerin HNPCC yönünden araştırılması gerekir.

Endometrium, over, ince barsak ve üriner sistem kanserleri de HNPCC li ailelerde sık olarak görülen diğer kanser türleridir. FAP gibi iyi tanımlanmış genetik sendromlar tüm kolorektal kanserlerin ancak %5 inden az bir kısmını oluştururlar.

Sporadik kolorektal kanser vakalarının %20 sinde aile öyküsü saptanmaktadır. En az bir 1.derecede akrabasında (anne, baba ve kardeşler) kolorektal kanser bulunan insanlarda kolorektal kanser gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu, iki veya daha fazla sayıda 1.derece akrabasında kolon kanseri bulunanlarda ise bu riskin 3-4 kat arttığı gösterilmiştir. Akrabaları içinde 45 yaşından önce kolon kanseri tesbit edilen kişilerde risk artmakta (x 3-4), akrabasında kolon kanseri 60 yaş üzerinde oluşarlarda ise risk azalmaktadır. Sporadik kolon kanseri vakalarının 1. derece akrabalarında kolorektal kanser görülme sıklığı 2 ila 3 kat artmıştır (Tablo-1).

Sporadik kolorektal kanserlerin ancak %5 kadarı 40 yaş altındaki, %8 i de 50 yaş altındaki insanlarda görülmektedir ve 50 yaşın üzerinde olmak kolorektal kanser gelişimi bakımından önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir. Klinikte kolorektal kanser vakalarının %75 i 50 yaş üzerindeki insanlarda görülür. Ailesinde kolorektal kanser varlığı öyküsü olmayan 50 yaş üzerindeki bir insanda ömür boyunca kolon kanserine yakalanma oranı %5 civarındadır.

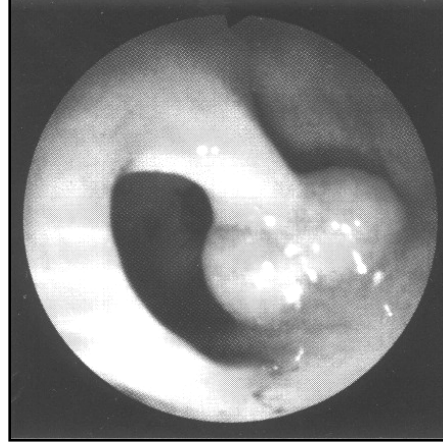
Aile öyküsü	Hayat boyunca kolon kanseri gelişme riski
Ortalama risk	%5-6
(>50 yaş, ailede kolon ca. öyküsü yok)	
Bir 1.derece yakınında +	2-3 kat
İki 2.derece yakınında +	3-4 kat
(veya <50 yaş bir 1. derece yakınında +)	
Bir 2.veya 3.derece yakınında +	1,5 kat
FAP	%100
HNPCC	%80

Tablo-1: Ailede kolon kanseri varlığında ve herediter sendromlarda kolon kanseri gelişme riski (FAP:Familyal adenomatöz polipozis, HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser)

Adenomatöz polip

Eldeki deliller kolorektal kanserlerin büyük bir çoğunluğunun kolonda daha önce hulunan bir adenomdan kaynaklandığını göstermektedir. Kolorektal kanser gelişme riski kolondaki adenom sayısı ve büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Adenomların kolondan uzaklaştırılması kolorektal kanser sıklığını azaltmaktadır. Kolorektal kanserin genellikle polipoid karakterde olmayan displazik lezyonlardan kaynaklandığı inflamatuvar barsak hastalığı buna bir istisna oluşturur. Batı tipi diyetle beslenen toplumlarda 50 yaş civarındaki asemptomatik insanların %35 inde (%25-45) bir veya daha fazla sayıda kolon adenomu bulunduğu, 70 yaş civarında ise bu oranın %50 ye ulaştığı bilinmektedir. Radyolojik çalışmalarda poliplerin kansere dönüşmesinin 10 yıl dan fazla bir süre alabileceği gösterilmiştir. Endoskopik olarak normal olan bir kolonda yeni adenom oluşumunun yaklaşık 5 yıllık bir sürede gerçekleşebildiği, adenomdan orta veya ileri derecede displazi gelişiminin 2.5-3 yıl sürebileceği ve invaziv kansere dönüşümün de 3 yıl kadar sürdüğü tahmin edilmektedir (Şekil-2 ve 3). Klinik ve morfolojik bulgular adenomların büyüdükçe farklılaşmalarının azaldığını, displazik hale gelebildiklerini ve daha sonra kansere dönüştüklerini göstermiştir. Poliplerin kansere dönüşümünde büyüklükleri önemlidir. 1 cm den küçük poliplerin %5 den azı kansere dönüşürken 1cm den büyük poliplerde bu oran 10 yılda %10, 20 yılda %25 dir. Yıllık kansere dönüşüm oranı 1 cm den büyük adenomlarda %3, villöz yapı gösterenlerde %12 ve şiddetli displazi gösterenlerde ise %37 bulunmuştur. 2cm den büyük, villöz yapısı belirgin

olan ve sitolojik incelemede nükleer atipi veya displazi gösteren adenomlarda kansere dönüşüm sıklığı artmıştır. Küçük tubüler adenomlarda risk artışı belirgin değilken 1cm den büyük adenomu olanlarda risk 3 kat, adenom villöz karakterde olduğunda 4 kat, ileri derecede atipi saptanan adenom varlığında da 5 kat artmaktadır.



Şekil: 2- Kolonda polip

İnflamatuvar barsak hastalığı

İdyopatik inflamatuvar barsak hastalığı (Ülseratif kolit-ÜK ve Chron) kolonda adenokarsinom gelişimi bakımından artmış bir risk oluşturur. Ülseratif kolitli hastalarda hastalık süresinin 8. yılı ulaşmasıyla kolon kanseri riski artmaya başlamakta, hastalığın 20. yılında bu risk %8-10 a ulaşmaktadır. Hastalığı 30 yıldan beri var olan pankolitli hastalarda kanser gelişme riski %20 ye varabilmektedir. Hastalığın kolondaki yaygınlığı önemli bir faktördür. Sadece proktiti olanlarda kanser gelişme riski iki kat artmışken, sol kolon tutulumu olanlarda 3 kat, tüm kolon tutulumu olanlarda ise 6 kat artmıştır. Sadece proktiti olanlarda ise risk genel popülasyona göre hafifçe daha fazladır. ÜK le birlikte sklerozan kolanjit bulunanlarda kolon kanseri daha erken dönemde gelişmektedir (10 yılda %2, 20 yılda %8-10, 30 yılda %18-20 ve 40 yılda %28-30).

Ülseratif kolitli bir hastada kolorektal kanser gelişimi hastanın koliti olmayan akrabaları için bir risk faktörüdür. Aynı şekilde ülseratif koliti olmayan bir akrabasında kolon kanseri varlığı ülseratif kolitli hastada kolon kanseri gelişimi riskini artırmaktadır. ÜK zemininde gelişen kolorektal kanserde prognoz koliti olmayanlara göre daha kötüdür. Prekanseroz adenomlarda olduğu gibi inflamatuvar barsak hastalığında da hasta mukozada gelişen displazi karsinomun öncü lezyonu olarak kabul edilir. Kript sayısında azalma, kript yapısında düzensizlik, hücre nükleuslarında genişleme, hiperkromazi ve mitoz sayısında artma ülseratif kolitde kolon mukozasında görülebilecek displazi bulgularıdır. Retrospektif çalışmalarda kolon kanseri oluşan ÜK li hastalardan rezeke edilen kolonların %90 ında mukozada displazi saptanmış, kolonoskopik biyopsisinde veya cerrahi rezeksiyon sonrasında mukozada displazi saptanan hastaların 1/3 inde birlikte kolon karsinomunun da bulunduğu görülmüştür. Kanser gelişme riski özellikle mukozada görünür plak veya kitlesi olan hastalarda (DAML- Dysplasia associated mass lesions) daha yüksektir. Hastalığı 8 yıldan uzun olanlarda 2 yıl ara ile kolonoskopi yapılarak belirli aralıklarla mokoza biyopsisi alınması (mapping), hastalığı 15 yılı doldurmuş olanlarda ise bu işlemin her yıl tekrarlanması tavsiye edilir. Şiddetli displazi veya DAML saptanan hastalarda profilaktik total kolektomi seçilecek tedavi yöntemidir. ÜK nedeniyle rektum bırakılarak kolektomi yapılan hastalarda kalan rektumda kanser gelişme

sıklığı sanıldığı kadar yüksek olmayıp operasyondan sonraki 20.yılda hastaların ancak %5-7 sinde rektumda kanser gelişmektedir.

Chron hastalığında kolon veya ileokolik tutulumu olan hastalarda kolorektal kanser gelişme riski normal topluma göre 4 ila 20 kat fazladır. Kolon kanseri gelişiminde relativ risk ileo-koliti olan hastalarda 3.2 iken sadece koliti olanlarda 5.6 bulunmuştur. Hastalığı 30 yaşından önce başlayanlarda risk belirgin ölçüde artmaktadır. Burada önemli olan bir husus, Chron hastalığında gastrointestinal sistemde oluşabilecek kanserlerin hemen yarısına yakın bir bölümünün hastalıkla tutulum göstermeyen bölgelerden kaynaklanmasıdır.

Kolonda daha önce karsinom varlığı

Kolorektal kanseri olan hastalarda genel toplumla karşılaştırıldığında yeni kolorektal kanser gelişme riski 3 kez daha fazladır. Kolorektal kanser tanısı konulan hastalarda aynı anda kolonda ikinci bir kanser bulunma (senkronik kolon kanseri) veya rezeksiyon sonrasında yeni kanser oluşma (metakronik kolon kanseri) olasılığı artmıştır. Bu oran senkronik ve metakronik kanserler için değişik çalışmaların sonuçlarına göre farklı olup %1-8 arasında değişebilmektedir (Ortalama her iki grupta için %5). Senkronik kolon tümörü olan hastaların küçük bir bölümünde lezyonlar aynı kolon segmentinde yerleşim gösterir ancak hastaların çoğunda lezyonlardan biri proksimaldeyken diğeri distal kolondan kaynaklanır. HNPCC de ve ÜK de senkronik kolon kanseri daha sık görülür. Metakronik kanserlerin hemen yarısı ilk lezyondan 5-7 yıl sonra ortaya çıkarlar.

Radyasyon

Pelvik radyasyona maruz kalma rektal kanser oluşumunda kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Özellikle prostat, serviks ve vagina kanserleri nedeniyle pelvik radyoterapi uygulanmış hastalarda rektum kanseri gelişme riski artmaktadır. Radyoterapiden sonra rektal karsinom oluşumu için geçen sürenin 1-33 yıl arasında değişebileceği düşünülmektedir (Ortalama 15 yıl). Radyoterapi sonrası oluşan kolon kanserlerinin karaktersistik bir özelliği yüksek miktarda müsin üreten tümörler olmalarıdır.

Çevresel faktörler ve beslenme

Kolorektal kanser sıklığı bölgelere göre değiştiğinden hastalığın etyopatogenezinde ve önlenmesinde çevresel faktörler önemli gibi görünmektedir. Çevresel faktörler genetik yapı üzerinde etkili olabilirler. Genetik olarak kanser gelişimine duyarlı olan kolonlarda diyetin genetik değişimleri ve karsinogenezi etkileyebildiği bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda yağ ve kalori oranı düşük ve fiber içeriği yüksek diyetle beslenenlerde kolorektal kanserin yarı yarıya daha az görüldüğü, yüksek yağ alımının kolon kanseri oluşumunda kolaylaştırıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir. Kolon kanseri sıklığının yüksek olduğu batı toplumlarında yağ miktarı total kalori alımının %40 ila 45 ini oluştururken bu oran kolon kanserinin daha az sıklıkta görüldüğü toplumlarda %10-15 dir. Hayvansal yağın fazla miktarda tüketilmesi, kırmızı etin beyaz et ve balığa göre daha fazla tercih edilmesi kolon kanseri sıklığındaki artış ile birliktedir. Diyetteki yağ miktarı artışının kolona gelen safra asidi miktarını artırması bundan sorumlu olabilir. Diyetteki yağ karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve böylece sterollerin kolona geçişini artırmaktadır. Kolondaki bakteriler sterol yapısındaki bu bileşikleri sekonder safra asitlerine ve diğer toksik metabolitlere dönüştürür. Safra asitleri ve serbest yağ asitleri muhtemelen ornitin dekarboksilaz ve siklooksijenaz enzimlerinin aktivitesini (dolayısıyla prostoglandin sentezini) artırmak suretiyle kolon epitelinde hücre çoğalmasını hızlandırmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri diyetteki fiberin kolon kanseri gelişimini önleyici etkisi olduğunu göstermiştir. Fiber, selüloz, hemisellüloz ve pektin gibi karbonhidratlarla lignin gibi karbonhidrat olmayan maddelerin karışımından oluşmuştur ve

üst gastrointestinal sistemde sindirilmeden kolona ulaşır. Fiberin dışkı hacmini artırmak ve dışkının transit süresini kısaltmak suretiyle karsinojen maddelerin dilüsyonuna ve mukoza ile temas süresinin azalmasına yol açarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Fiber içindeki bazı bileşikler toksik ve karsinojen maddeleri bağlayarak onların kolon mukozası ile temasını azaltabilir. Fiber aynı zamanda dışkıdaki sekonder safra asidi konsantrasyonunu da azaltmakta ve safra tuzlarını bağlayarak onların olası karsinojen etkilerini hafifletmektedir. Selüloz ve hemisellüloz betaglukoronidaz gibi bakteriyel enzim düzeylerini düşürmekte ve böylece karsinojen ve kokarsinojen maddelerin bu enzimler tarafından aktivasyonunu azaltmaktadır. Fiberi oluşturan komponentler kolondaki bakteriler tarafından fermente edilerek kısa zincirli yağ asitleri oluşmakta ve bunu da kolon lümenindeki pH'yı düşürerek karsinojen maddelerin aktivasyonunda bir azalmaya yol açtığı düşünülmektedir.

Kolorektal kanserle D vitamini ve kalsiyum alımı arasında tersine bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte bu konu tam olarak açığa kavuşmuş değildir. Hayvan deneylerinde deoxycholate ve serbest yağ asitlerinin rektal yoldan verilmesi ile oluşturulan kolonosit proliferasyonu oral kalsiyum alımı ile baskılanabilmektedir. Hücre bölünmesinin bir işareti olan ve preneoplazik evrede artma gösteren ornithine decarboxylase enzim aktivitesi kalsiyum verilmesi ile azalmaktadır. Adenomatöz polipi olan yaşlı hastalarda da diyetle kalsiyum alınması bu enzimin seviyelerini baskılamaktadır. Diyetteki kalsiyum barsakta iyonize yağ asitlerini ve safra tuzlarını bağlayarak bunları epitel proliferasyonunu uyarmayacak kalsiyumlu bileşikler haline dönüştürebilmektedir. D vitamini metabolitleri ve analoglarının hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz gibi bazı hücresel faaliyetler üzerinde düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir.

Kolorektal kanser gelişiminde karsinojenler- mutajenler- vitaminler ve diğer risk faktörleri

Dışkı içinde bulunan mutajenik maddelerin kolorektal kanser gelişiminde etkili oldukları genelde kabul edilen bir görüştür. Yapılan çalışmalarda bazı insanların dışkılarının invitro şartlarda bakteriler üzerinde mutajenik aktivitesi olduğunun gösterilmesinden sonra spesifik genotoksik karsinojenlerin kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabileceği fikri ortaya çıkmıştır. 20 yıldan fazla sigara kullanan erkeklerde kolorektal kanser sıklığında hafif bir artış bulunmuş ancak aynı ilişki kadınlarda gösterilememiştir. 35 yıl ve daha fazla süre sigara kullanımında ise risk artışı daha belirgindir. Yüksek miktarda alkol tüketimi ile (özellikle bira) kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Bu konuda 1990 yılında yayınlanan bir meta analize göre kronik alkol kullanımı kolorektal kanser riskini hafifçe artırmaktadır.

Sentetik fiber üreten fabrika işçilerinde, metalürji kolunda çalışanlarda, otomobil tamircileri ve akaryakıt istasyonları çalışanlarında, uzun süre asbeste ve organik solventlere maruz kalanlarda kolorektal kanserin daha fazla görüldüğü ileri sürülmüşse de bu bulgular kontrollü çalışmalarda doğrulanmamıştır.

60 yaşın üzerindeki hastalarda kolesistektomi sonrasında ince barsak ve kolonda adenom gelişme sıklığının arttığı ileri sürülmüşse de bu hastalarda kolon kanseri sıklığının arttığına dair kesin bir bulgu yoktur. Kolesistektomi sonrasında safra asitlerinin artan enterohepatik sirkülasyonu ve kolon mukozasının safra tuzlarına daha fazla maruz kalması bu hastalardaki kolorektal kanser sıklığı artışından sorumlu tutulmuştur. Kolonun divertiküler hastalığında kolorektal kanser gelişme sıklığının arttığını bildiren (OR: 3.0) çalışmalar mevcuttur ancak bugünkü bilgilerimize göre kesin olarak kanıtlanmış bir birliktelik söz konusu değildir. Üreterosigmoidostomiden sonra sigmoid kolon kanseri görülme sıklığının normal topluma göre 100 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir. Anastomozdan sonra kanser gelişimine kadar geçen süre 5-40 yıl arasında değişebilmektedir. Anastomoz bölgesinde oluşan adenomatöz polip kanserin öncü lezyonu olabilir. Dışkıda kan görülmesi veya üreter tıkanıklığı bulgularının varlığı bu hastalarda kanserin erken bir bulgusu olarak değerlendirilmelidir.

İdeal vücut ağırlığını koruyan ve düzenli egzersiz yapanlarda kolon kanseri sıklığının azaldığı, fizik aktivite ile kolon kanseri gelişme riski arasında tersine bir ilişki olduğu görülmüştür. Kesin olarak gösterilmiş olmamakla birlikte serum kolesterol düzeyi ile kolorektal kanser oluşumu arasında pozitif bir ilişki olduğundan bahseden yayınlar mevcuttur.

Meme, endometrium ve over karsinomu olan kadınlarda kolorektal kanserin daha sık görüldüğünü, menapoz sonrası östrojen kullanımının kolorektal kanser sıklığını azalttığını belirten yayınlar mevcuttur. Barret özefagusu olan hastalarda da (%7,6) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (%1,6) kolorektal kanser sıklığının arttığı görülmüştür.

Son yıllarda üzerinde sık durulan önemli bir konu da kolorektal kanserin kemoprevansiyonudur. A, C ve E vitaminleri, folik asit, selenyum ve curcumin (Dihydroferulic asit- sarı renkli ve özellikle hardal ve köri de bulunan bir pigment), diosmine, hesperidin, auroptene ve Languas galanga gibi bitki ekstraktlarının kullanımının kolorektal kanser oluşumuna karşı koruyucu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Düzenli

olarak aspirin kullanımının (Ayda en az 16 kez 325mg) kolorektal kanser sıklığını yarı yarıya azalttığı görülmüştür (bkz. Kolorektal kanser ve COX). Ancak bu maddelerle yapılan kemoprevansiyon çalışmaları dışkıda gizli kan aranması ve kolonoskopi gibi tarama yöntemlerinin yerine kullanılmalarını sağlayacak ölçüde yeterli verilere sahip değildir ve bu konuda henüz rutine girmiş standart bir tedavi yöntemi yoktur. Selektif COX₂ inhibitörlerinin (Selektif nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar-NSAEİ) kolektomi yapılan FAP li hastalarda kalan rektumda yeni polip oluşumunun ve kansere dönüşümün önlenmesi veya büyüme çağındaki FAP li çocuklarda kolektominin geciktirilmesi amacıyla kullanımı Amerikan ilaç kullanım dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. COX₂ inhibitörlerinin ve diğer maddelerin kemoprevansiyon amacıyla uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin ve doz ve tedavi süresi gibi konuların yeni çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kolorektal karsinogenezde moleküler genetik değişiklikler

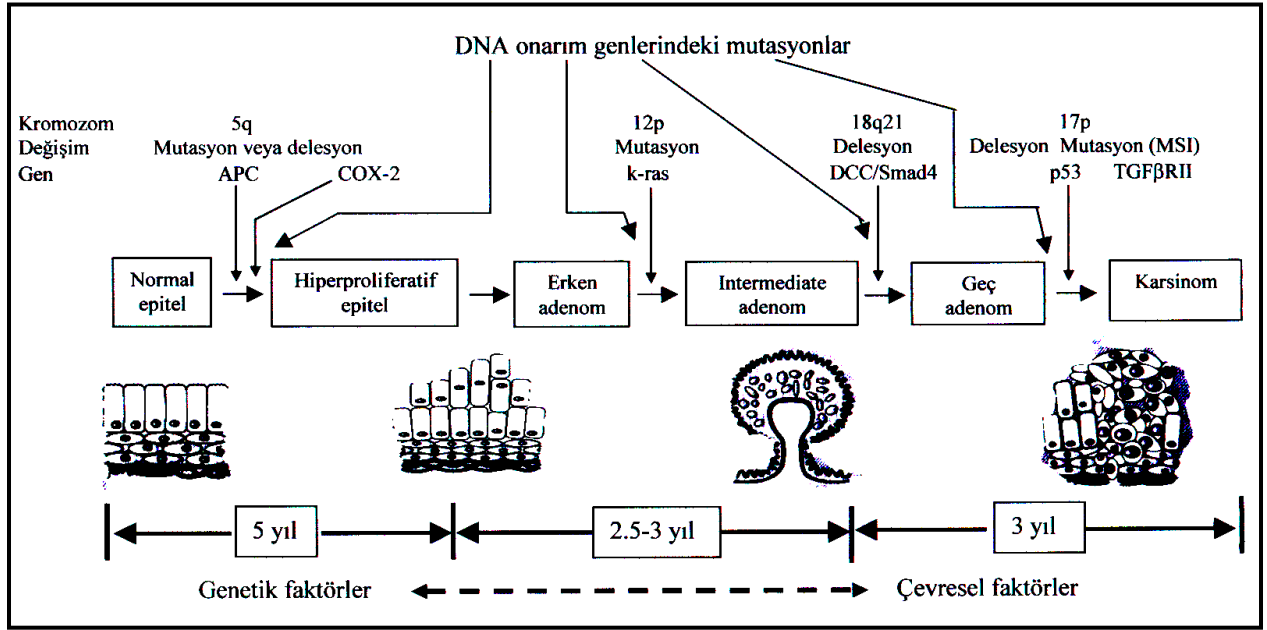
Kolorektal kanser normal dokuda büyümeyi kontrol eden moleküler mekanizmaların bozulmasına yol açan bir seri genetik değişikliklerin birikimi sonucunda oluşmaktadır. Karsinogenezde ilk değişiklikler hücre büyümesi ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) arasındaki normal dengeyi etkileyen ve histopatolojik incelemelerle tesbit edilemeyen oldukça hassas olaylardır. Epitel hücresinin neoplazik sürece girmesi için gerekli olan genetik değişimler temelde birbirinden farklı olan iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan biri allelik kayıplar ve anöploidi ile karakterize olan kromozomal kararsızlıklar (genomic instability), diğeri de bazı karmaşık DNA mutasyonları ve diploidi nin artması ile kendisini gösteren değişikliklerdir (Microsatellite instability-MSI). Genomik kararsızlık yeterince mutasyona uğramış bir hücrenin kanser hücreğine dönüşümüne müsait bir durum oluşturarak adenom ve karsinomların oluşumunda önemli rol oynar. 1990 da Fearon ve Vogelstein'in kolorektal kanser tümorogenezinde rol oynayan moleküler düzeydeki olayları açıklamak amacıyla oluşturdukları model daha sonraki araştırmalara ışık tutmuştur. Fearon ve Vogelstein in oluşturdukları modele göre;

- 1- Kolorektal tümörler onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu ve tümör supresor genlerin mutasyonel inaktivasyonu sonucunda oluşurlar.
- 2- Malin tümör oluşumu için en az 4 veya 5 genin mutasyonu gerekmektedir. Daha az miktardaki değişiklikler ancak benign tümör oluşumu için yeterli olmaktadır.
- 3- Genetik değişikliklerin birbirini takib eden bir sıra içinde olduğu kabul edilmekteyse de tümörün biyolojik özelliklerinin belirlenmesinde bu genetik değişikliklerin birikimi onların oluş sırasından daha önemlidir.
- 4- Mutant tümör supresör gen heterozigot bir ortamda bulunduğu bile fenotipik etkisini gösterme gayreti içindedir.

Bu model daha sonra yapılan araştırmalara ışık tutmakla birlikte özellikle ailevi kolon polipozisi (Familial adenomatous polyposis-FAP) ve polipozisle birlikte olmayan herediter kolon kanseri (Hereditary non-polyposis colorectal cancer - HNPCC) gibi kolorektal kansere genetik yatkınlık oluşturan iki hastalığın genetik özelliklerinin aydınlatılmasından sonra bu konudaki bilgiler artarak değişime uğramıştır.

Kolorektal kanser gelişimine sebep olan genetik değişiklikler üç temel grupta incelenebilir ;

- 1- Tümör supresor gen aktivitesinin azalması veya kaybolması.
- 2- Protoonkogenlerde oluşan değişiklikler.
- 3- DNA onarımı (mismatch repair) ile ilgili genlerdeki değişiklikler.



Şekil-3: Kolon kanseri gelişiminin moleküler modeli. Normal kolon mukozasından adenom gelişiminde kromozom 5q'daki allelik kayıp en erken görülen değişikliktir. Ras geni mutasyonu büyük bir olasılıkla küçük adenomun ortaya çıkışı döneminde oluşmaktadır. Kromozom 18q'daki allelik kayıplar sıklıkla büyük ve displazik adenomlarda görülürken kromozom 17p'deki allelik kayıplar sadece ileri derecede displazi saptanan adenomlarda ve karsinomlarda bulunmaktadır ve muhtemelen ileri derecede displazik adenom oluşumu veya karsinoma dönüşümünden sorumludur. DNA onarım genlerindeki mutasyonlar ve kayıplar kolorektal karsinogenezin muhtemelen birden çok basmağında etkilidir (1,2,6).

Tümör supresör genlerdeki değişimler

Tümör supresör genler ancak her iki allel gende mutasyon veya kayıp oluştuğunda aktivitelerini kaybetmekte ve hücrenin programlanmış ölümü (apoptoz) engellenmektedir. Bir tümör supresör gen olan APC geninin (Adenomatous polyposis coli) inaktivasyonu ile başlayan bu yol kolorektal kanserlerin yaklaşık %70 ila 80'nin patogenezinde rol oynamaktadır ve heterozigozite kaybı olarak adlandırılır (Loss of heterozygosity-LOH). APC geni fonksiyonunun kaybı displazik **aberran kript odağı** olarak tanımlanan ilk adenomatöz değişikliklerin oluşumuna yol açar. Aberran kript odakları (Aberrant crypt foci - ACF) mikroskopik lezyonlardır ve makroskopik olarak görülmeleri mümkün değildir. Daha sonra bir dizi başka genetik değişikliklerin de eklenmesiyle değişik derecede displazi gösterebilen orta ve geç dönemdeki adenom ve sonuçta karsinom oluşur, (Şekil-3).

APC geni mutasyonu:

Familiyal adenomatöz polipozisli (FAP) hastalarda 5.kromozomdaki delesyon bu kromozomun uzun kolundaki APC geninin tanımlanmasına yol açmıştır (5q21). APC geninin kodladığı protein 2843 aa içermektedir ve kolon epitel hücrelerinin bazolateral membranında yerleşim gösterir. Bu proteinin sentezi kript proksimaline doğru göç eden hücrelerde daha belirgindir. APC geni mutasyonunun kolorektal karsinogenezin erken dönemlerinde olduğu düşünülmektedir. Kolorektal kanserin öncü lezyonu olarak kabul edilen aberran kript odaklarıyla karakterize mikroskopik adenomlarda APC geni mutasyonu gösterilmiştir. Bu gendeki allelik delesyonlara FAP dışındaki kolon adenomlarının %20-50 sinde, kolon karsinomlarının da %60-80 ninde rastlanmaktadır. APC geni mutasyonu büyük oranda (%98) APC proteininin kısalması sonucunda oluşmaktadır ki bu bulgu FAP li ailelerin genetik olarak araştırılmasında kullanılabilecek testlerin gelişmesine yol açmıştır. FAP li bireylerde

APC genindeki somatik mutasyonun çok büyük bir kısmı (> %90) genellikle genin 1/3 lik orta kısmında bulunan ve mutasyon yoğunlaşma bölgesi olarak adlandırılan bir bölgede olmaktadır (Mutation cluster region- MCR). Mutasyonun olduğu bölge hastalığın fenotipini etkileyen bir faktördür. MCR bölgesinde oluşan mutasyonlar kolonda aşırı polip oluşumu ile birliktedir (> 5000 polip). MCR dışındaki bölgelerde oluşan mutasyonlarda ise daha hafif formla seyreden ve **atenüe FAP** olarak adlandırılan (Atenuated FAP) bir fenotip oluşmaktadır. Klasik FAP den farklı olarak kolondaki adenom sayısı 20 ila 100 civarında değişen, adenom ve kanser gelişimi klasik FAP den yaklaşık 10 yıl daha geç olan ve adenomların daha çok proksimal kolonda yerleşim gösterdiği **atenüe FAP** de APC gen mutasyonu genin 5' veya 2' terminallerinde oluşmaktadır.

APC genindeki mutasyonlar hücre büyüme ve çoğalmasını düzenleyen mekanizmalarda değişikliklere yol açarak FAP gelişimine yol açar. APC geni normalde β -catenin'in fosforilasyon yoluyla yıkımına sebep olarak hücre içinde birikimine engel olur. β -catenin hücre dışından gelen uyarıların nükleusa iletilmesine aracılık eden bir proteindir. APC geni fonksiyonunun kaybı β -catenin'in aşırı miktarlarda birikimine ve bazı nükleus proteinlerinin sentezinin artmasına yol açar ve bunun sonucu da hücre çoğalmasının artışı ve apoptozun azalmasıdır. Tümör dokusundaki β -catenin sentezinin normal kolon mukozasına göre üç kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. APC genindeki anormallikler aynı zamanda bir adezyon molekülü olan E-cadherin de oluşan değişiklikler nedeniyle hücreler arasındaki normal adezyonların bozulmasına sebep olur. Sellüler adezyonda rol oynayan bir transmembran proteini olan E-cadherinin sitoplazmik kısmı β -catenine bağlanmakta ve bu kompleks de alfa-catenin ve aktin e bağlanarak hücreler arasındaki adezyonun oluşumunda rol oynamaktadır. Bu bulgular APC geninin hücre adezyonunda da rol oynadığını düşündürmektedir.

p53 geni mutasyonu:

p53 geni bir tümör supresör gen olup 17. kromozomun kısa kolunda lokalize olmuştur (17p) ve bir hücre fosfoproteini olan p53 proteininin sentezinden sorumludur. Bu protein hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. p53 geni normalde hücre siklusunda G1-S fazları arasında geçen sürede hücrenin oluşabilecek DNA hasarlanmalarına karşı korunmasını sağlamaktadır. p53 ün kaybı aynı zamanda hasarlanmış hücrelerin apoptozundaki gecikme ile birliktedir. P53 geninin inaktivasyonu adenomun karsinoma dönüşümüne aracılık etmektedir. Bu olay kolorektal karsinogenezin nisbeten geç dönemlerinde ortaya çıkan önemli bir basamaktır. Kolon kanserinde kromozom 17p nin delesyona uğrayan kısmı p53 geni içeren kısımdır ve sıklıkla p53 geninin bir alleli delesyona uğramışken diğer allelde nokta mutasyonu bulunmaktadır. Kolon kanserinde uzak metastaz varlığı ile 17. ve 18. kromozomlardaki (17p ve 18q) allelik kayıp ve delesyonlar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu görülmüştür. p53 geninin bulunduğu kromozom 17p nin delesyonuna kolorektal kanserlerin %75 inde rastlandığı halde adenom varlığında oldukça nadir olarak görülür. p53 geninin edinsel somatik mutasyonu mide ve meme kanseri gibi değişik kanserlerde de sık görülen bir genetik mutasyondur.

DCC:

DCC geni (Deleted in colorectal carcinogenesis) bir supresör gendir ve 18. kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur (18q21). Bu genin delesyonu kolorektal kanserlerin %70 inde ve ileri derecede displazi gösteren adenomların da yaklaşık yarısında saptanırken hafif displazi gösteren adenomlarda görülmemektedir. DCC geni normal kolon mukozasında da yapılmakta olan ve hücre adezyon moleküllerine benzer bir yapı gösteren bir proteinin sentezini düzenlemekte (E-cadherin?), adezyon molekülüne benzer bu protein sentezlenemediğinde hücreler arası etkileşimin neoplazik transformasyonla sonuçlanacak yönde değiştiği düşünülmektedir. DCC varlığı 2 ve 3. evredeki kolorektal kanserlerde kötü prognoz oldukça kuvvetli bir belirleyicisidir.

Aynı kromozomun değişik bir bölgesinde yerleşim gösteren ve diğer bir tümör supresör gen olan DPC4/Smad4 ün de kolorektal kanser vakalarının üçte birinde delesyona uğradığı gösterilmiştir. DPC4 uyarı iletimini TGF-B (Transforming growth factor beta) reseptörleri aracılığı ile sağlayan SMAD gen ailesi içinde yer alır. TGF-B epitel hücresinde büyümeyi önleyici etki göstermektedir ve kolon adenokarsinom hücreleri genellikle TGF-B nın

hücre üzerindeki bu etkisine direnç göstermektedir. APC geni kaybı ile FAP modeli oluşturulan farelerde DPC4 ün deneysel olarak inaktivasyonu adenomatöz poliplerin kansere dönüşümüne yol açmaktadır.

Protoonkogenlerin aktivasyonu

Protoonkogenler hücrede uyarı iletiminde ve hücre büyümesinin kontrolünde rol oynayan genlerdir. Bu genlerin uygunsuz aktivasyonları hücre yüzeyinden nukleusa gelecek mesajların anormal iletimine, anormal hücre proliferasyonuna ve sonuçta tümör oluşumuna yol açar. **Ras** geni bugüne kadar üzerinde en çok durulmuş olan onkogendir. İnsanda hücre içi uyarı iletimini düzenleyen bir nükleotidi (guanin) bağlayan proteini kodlayan 3 ras geni mevcuttur (K-ras, N-ras ve H-ras). K-ras geni 12.kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65 inde bir ras geninde (genellikle K-ras) nokta mutasyonu saptanmaktadır. Ras mutasyonlarının çoğu adenom gelişiminin orta dönemlerinde oluşmaktadır. Ras geni mutasyonu kolon karsinomları ve 1cm den büyük adenomlarının yaklaşık yarısından fazlasında görülürken 1 cm den küçük adenomların ancak %10 nunda ras geni mutasyonuna rastlanmaktadır. Ras protoonkogeninin tek başına aktivasyonu karsinom oluşumu için yeterli görünmemekle birlikte küçük adenomun büyük adenoma dönüşümü sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

DNA onarım genlerindeki değişiklikler (mismatch repair gens)

İnsan genomu 23 çift kromozomda bulunan yaklaşık 100.000 gendeki 3 milyara yakın nükleotidden oluşmuştur. Her bir kromozom çifti kalıtım yoluyla anne ve babadan geçer ve kromozom üzerinde her genin allel olarak adlandırılan bir benzeri bulunur. Kromozomlardaki nükleotid şifresi (dizilimi) hücre bölünmesi sırasında kopyalanma ve yeniden eşleşme suretiyle yeni oluşan hücrelere aktarılır. Her 10 milyar nükleotid çiftinin kopyalanması sırasında bir hata oluşması normal olarak kabul edilebilir bir mutasyon oranıdır. Daha fazla miktarlardaki kopyalanma hatalarının düzeltilmesini sağlayan onarım genleri mevcuttur (Miss match repair genes – MMR). Genomik kararsızlık (genomic instability), yeterince mutasyona uğramış bir hücrenin kanser hücresine dönüşümüne müsait bir durum oluşturur ve kolon karsinogenezinde rol oynayan önemli bir mekanizmadır. Kolon kanserinde kromozom kararsızlıkları, kromozom translokasyonları ve mikrosatellit kararsızlığı (Microsatellite instability -MSI) gibi değişik genomik kararsızlık türleri sık olarak görülür. Özellikle HNPCC (Hereditör nonpoliposis colorectal cancer) vakalarında MSI mekanizmasının keşfinden sonra genomik kararsızlığın kolon kanseri patogeneziindeki önemi daha belirgin hale gelmiştir. Mikrosatellitler genom boyunca dağınık olarak yerleşmiş ve yüksek polimorfizm gösteren nükleotid bölgeleridir. HNPCC li hastaların tümörlerinde bu nükleotid bölgesinin uzunluğunun normal dokudakine göre oldukça değişken bir özellik gösterdiği anlaşılmıştır. MSI nin varlığı DNA sentezi sırasında hata oluşma olasılığını artırmaktadır (mismatch- yanlış eşleşme). MSI nin hassas genlerde giderek artan sayıda mutasyonun oluşumuna yol açması sonuçta malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açar. Kopyalanma sırasında DNA yapısının değişmeden sürdürülmesinde rol oynayan MMR genlerindeki değişiklikler sporadik kolorektal karsinomların %15 ila 20 sinde görülürken özellikle HNPCC li hastaların karakteristik bir bulgusudur (>%85) (Replication error pathway-REP). MMR genlerindeki mutasyonlar ve bu sistemin inaktivasyonu genomik kararsızlığa ve replikasyon hatalarının artmasına sebep olur. REP yoluyla oluşan kolorektal tümörlerin karakterisitk özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- 1-Sıklıkla dışı doğru (exophytic) büyüme gösterirler
- 2-Genellikle sağ kolon ve çekumdan kaynaklanırlar
- 3-Histolojik olarak sıklıkla lenfositik cevap ile birlikte olan kötü diferansiye karsinom özelliği gösterirler
- 4-Serum CEA (Carcinoembryogenic antigen) seviyeleri daha düşük seyreder

5-p53 geni mutasyonuna daha az rastlanır

6-Daha iyi bir prognoza sahiptirler

Anormal hücre proliferasyonunun kolon karsinogenezindeki rolü

Aktif olarak çoğalan hücreler karsinojenik uyarılara ve genetik değişimlere daha duyarlıdır. Normal kolonda DNA sentezi ve hücre bölünmesi kriptlerin alt ve orta kısımlarında daha belirgindir ve kriptlerin üst bölümlerine doğru gidildikçe hücreler farklılaşmalarını tamamlamış ve artık bölünmeyen olgun hücreler haline dönüşürler. Bu çoğalma ve olgunlaşma sürecindeki bozukluklar kolon neoplazmalarının oluşumunda rol oynayan önemli basamaklardan biridir. Kolon kanserli ve FAP li hastalarda ve bunların yakın akrabalarında kolon mukozasındaki proliferatif aktivitenin ve farklılaşmanın arttığı, kolon kanseri gelişme riski düşük olan toplumlarda ise proliferatif aktivitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Değişik kimyasal karsinojenlerle tedavi edilen ve kolon mukozası sekonder safra asitleri gibi kanser gelişimine yol açtığı bilinen maddelere maruz bırakılan deney hayvanlarında mukozadaki proliferatif aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Kolorektal kanser riskinin artmış olduğu ülseratif kolitte kolon epitel hücrelerinin yenilenmesi sırasında DNA sentezinin baskılanmasında bir yetersizlik olduğu bilinmektedir. FAP li ailelerin fertlerinde ve kimyasal uyarıcılarla kolon karsinogenezini oluşturulan farelerde kolon mukozasında hızlı hücre çoğalımının bir işareti olan ornithine decarboxylase (OD) enziminin arttığı gösterilmiştir. Bu enzimin yapımı yaşlanma ile artmakta ve kolonda adenom bulunan yaşlı hastalarda daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır.

Kolorektal karsinogenez, cyclooxygenase (COX) ve büyüme faktörleri

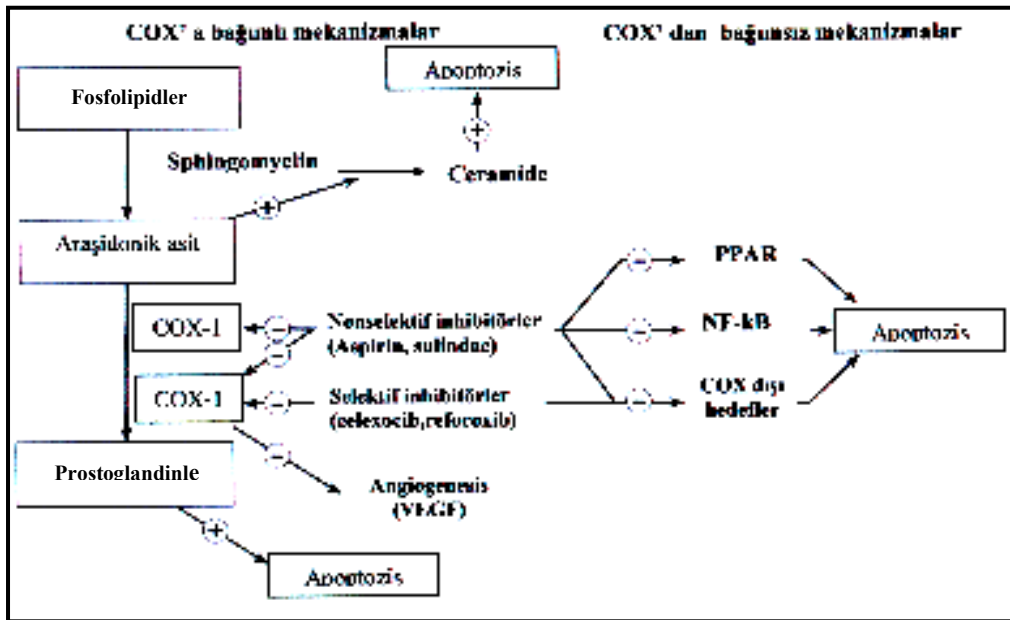
Bilindiği gibi COX enzimi araşidonik asidin prostoglandin ve lökotrienlere dönüşümünü sağlayan enzimdir. İnsanda COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. COX-1 yapısal olarak trombositler, vasküler endotel, böbrek tubulus hücreleri ve gastrointestinal sistem gibi birçok dokuda bulunurken COX-2 nin yapımı sitokinler, büyüme faktörleri ve mitojenler tarafından uyarılmaktadır. COX-2 sekresyon analizleri COX-2 nin kolon karsinomlarının %90 ında ve kolon adenomlarının %40 ına varan bir kısmında fazla miktarda salgılandığı halde normal kolon epitelinde artmadığını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda normal kolon mukozası ile mukayese edildiğinde insan kolon kanseri veya adenomlarında COX-2 nin sentezinde rol oynayan m-RNA yapımının arttığı tesbit edilmiştir. COX-2 inhibitörleri hayvan modellerinde barsakta tümör oluşumunu baskılamaktadır. Deney hayvanları bir nonselektif COX-2 inhibitörü olan sulindac ile tedavi edildiğinde intestinal adenomların sayısının %90, kolon tümörü varlığının da %50 oranında azaldığı görülmüştür. Polip formasyonundaki bu azalmanın selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanılması ile daha belirgin hale getirilebileceği düşünülmüştür. Bu tür bir yaklaşımın selektif olmayan COX inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkilerinin önlenmesi bakımından da faydalı olacağı açıktır.

COX enzimi inhibisyonunun kolon karsinogenezinin baskılanmasında nasıl bir mekanizma ile etki gösterdiği tam olarak anlaşılmış değildir ancak apoptozu artırdığı ve angiogenezi baskıladığı kabul edilmektedir. Bu ilaçlar COX a bağımlı ve bağımsız mekanizmalar yoluyla apoptozu indükleyebilirler. Araşidonik asit COX enzim sistemi tarafından prostoglandinlere katalize edildiğinden bu enziminin inhibe edilmesi araşidonik asidin artmasına yol açar ve bu da sphingomyelinin apoptozun mediatörü olan ceramide dönüşmesini stimüle eder (Şekil-4). Aspirin, sulindac ve selektif COX-2 inhibitörlerinin (Refecoxib, cefocoxib vb.) COX den bağımsız mekanizmalar yoluyla da etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bir nonsteroidal antiinflatuar (NSAI) ajan olan sulindac'ın metaboliti olan sulindac sulfone (Exisulind) COX-1 ve COX-2 nin her ikisini de bloke edemediği halde kolon kanseri hücre serilerinde apoptozu sebep olmakta ve hayvan modellerinde kemopreventif etki göstermektedir. Bu gözlem bu ilaçların COX inhibisyonu dışında başka yollarla da etki gösterdiklerini düşündürmektedir.

Aspirin ve diğer NSAE ilaçlar nükleer faktör- kB (NF-kB) veya PPAR-delta'nın (Peroxisome proliferator activated receptor) DNA ya bağlanmasını engellemek şeklindeki bazı değişik mekanizmalarla da etki gösterebilirler. PPAR ailesi nükleer hormon reseptörleri ailesindendir ve üç ayrı tipi tanımlanmıştır (PPAR-gamma, PPAR-alfa ve PPAR-delta veya NUC-1). PPAR lar ligand-reseptör sistemi ile aktive olan transkripsiyon faktörleridir ve değişik yapıdaki yağ asidi metabolitleri ile aktive olurlar. Sentetik thiazolidione gurubu ilaçların, insulin duyarlılığını artırıcı antidiabetik ajanların ve PGJ2 (Prostoglandin J2) gibi maddelerin PPAR-delta reseptörlerine aşırı bir duyarlılığı olduğu, insan kolon kanserinde PPAR-delta geni

ekspresyonunun normal kolon dokusuna göre daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. PPAR-delta oluşumunun beta-catenin ve T-hücre faktör kompleksi tarafından indüklendiği bilinmektedir ve bu maddeler de APC geninin inaktivasyonu ile artmaktadır, (Şekil-4).

Kolon karsinogenezinde değişik büyüme faktörlerinin rol oynadığı bilinmektedir. PGE insan deri fibroblastlarında hücresel uyarı ileti sisteminin önemli bir ileticisi (sekonder messenger) olan hücre içi cAMP yi artırarak hepatosit büyüme faktörü (Hepatocyte growth factor- HGF) yapımını uyarmaktadır. PG ler insan mide fibroblast kültürlerinde de muhtemelen hücre membranındaki EP2 ve EP4 reseptörleri vasıtasıyla HGF sentezini artırmaktadır. Aynı şekilde insan kolon fibroblast kültüründe HGF artışı görülmüş ve IL-1 ile indüklenen PGE2 ve HGF artışının indomethacin ile belirgin bir şekilde baskılandığı anlaşılmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF, Tumor angiogenic factor) karsinogenesisde rol oynayan ve angiogenik faktör olarak bilinen diğer bir büyüme faktörüdür. PGE nin synovial fibroblastlarda VEGF yapımını artırdığı gösterilmiştir. VEGF ve epidermal growth factor (EGFR) reseptörlerine karşı geliştirilmiş olan monoclonal antikorlar [Bevacizumab (Avastin) ve Cetuximab] kolon kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır.



Şekil-4: Aspirin, NSAEI lar ve selektif COX2 inhibitörlerinin kolorektal karsinogenezdeki muhtemel etki mekanizmaları. (NF-kB; nükleer faktör-kB, PPAR; peroksizom proliferatör aktive edici reseptör),(6).

Polipozisle birlikte olmayan herediter kolorektal kanser sendromu (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) (Lynch sendromu)

HNPCC otozomal dominant geçiş gösteren bir kalıtsal kolorektal kanser sendromudur ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak %5 ini (%1-8) oluşturur. Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve diğer poliposis sendromlarının aksine bu sendromda kolonda polipozis bulunmaz. Kolorektal kanser oluşumu sporadik kolon kanseri vakalarından yaklaşık yirmi yıl daha erkendir. HNPCC de kanserin kaynaklandığı prekanseröz polip yassı adenom karakteri gösterebilir (flat adenoma). HNPCC de görülen kolon kanserleri sporadik kolon kanserlerine göre daha proksimalde yerleşim gösterirler (%35 e karşılık %72) ve senkronik ve/veya metakronik kanser görülme olasılığı da daha fazladır (%5 e karşılık %20).

Metakronik kolon kanseri olan HNPCC li hastalarda ilk operasyondan sonra ikinci malinitenin gelişmesine kadar geçen ortalama süre 5 yıldır (1-13 yıl). HNPCC de hayatta kalım süresi sporadik distal kolon ve rektum kanserlerine göre daha uzundur (5 yıllık hayatta kalım oranı %53 a karşılık %35). HNPCC li bireyler over, mide, ince barsak, böbrek pelvisi ve üreter kanseri gibi diğer kanserlerin gelişimi yönünden de yüksek bir risk altındadır. HNPCC li hastaların birinci derece akrabalarında kolon kanseri sıklığının 7 kat, meme kanseri sıklığının da 5 kat artmış olduğu gösterilmiştir.

HNPPC genelde iki ana guruba ayrılarak incelenmektedir. Tip A HNPCC veya tip-1 Lynch sendromu olarak adlandırılan tipinde sadece kolon ve rektumda kanser oluşmaktadır. Kolorektal kanser yanında kadın genital sistemi, deri, mide, pankreas, ince barsak ve lösemi gibi diğer organ kanserlerinin de hastalığa eşlik ettiği tip B HNPCC veya tip-2 Lynch sendromu olarak adlandırılmaktadır. Lynch 2 sendromundaki kolon kanserleri genelde müsinöz karakterde ve kötü diferansiye karsinom özelliği gösterirler ve lezyon çevresinde Chron hastalığındakine benzer lenfoid reaksiyon bulunur. Bazı yayınlarda Lynch-1 ve Lynch-2 sendromları dışında Muir-Torre sendromu (Lynch sendromu ve selim ve/veya habis olabilen deri lezyonlarının bir arada bulunması) ve Glioblastomla birlikte olan Turcot sendromunun değişik bir şekli de HNPCC in 3. ve 4. formu olarak bildirilmektedir.

HNPPC patogenezinin sorumlu olan genetik defekt mikrosatellit kararsızlığı (**Microsatellite instability- MSI**) ve DNA onarım genlerindeki değişikliklerdir. (**DNA mismatch repair genes- MMR**). Mikrosatellitler genom boyunca dağılım gösteren nükleotidlerin yüksek polimorfizm gösteren bölgeleridir. HNPCC li hastaların tümörlerinde bu nükleotid bölgesinin uzunluğunun normal dokudakine göre oldukça değişken bir özellik gösterdiği anlaşılmıştır. MSI nin varlığı DNA sentezi sırasında hata olasılığını artırmaktadır (mismatch- yanlış eşleşme). MSI, hassas genlerde giderek artan sayıda mutasyonun oluşumuna ve sonuçta malign fenotipin ortaya çıkmasına sebep olur. MSI, HNPCC de oldukça sık rastlanan bir bulgu olmakla birlikte benzer değişimler sporadik kolorektal kanserlerinin de %15 kadarında görülebilmektedir. MSI saptanan tümörü olan hastalar daha iyi bir prognoza sahiptir ve bu tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. 1997 yılında Hollanda da yapılan bir uluslararası konsorsiyumda HNPCC de tanı ve yüksek risk kriterleri tanımlanmış ve Amsterdam kriterleri olarak adlandırılmıştır. Bethesda kriterleri ise genetik testlerin uygulanacağı yüksek risk gurubundaki hastaların belirlenmesi amacıyla geliştirilmiştir, (Tablo-1 ve 2).

HNPPC vakalarında MSI nin keşfedilmesinden sonra genomik kararsızlığın kolon kanseri patogenezindeki önemi daha belirgin hale gelmiştir. Kopyalanma sırasında DNA yapısının değişmeden sürdürülmesinde rol oynayan genlerdeki değişiklikler (MMR) HNPCC li hastaların karakteristik bir bulgusudur. MMR genlerindeki mutasyonlar ve bu sistemin inaktivasyonu genomik kararsızlığa ve replikasyon hatalarının artmasına sebep olur. Bu güne kadar hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH2, hMSH3 ve hMSH6 olmak üzere 6 MMR geni tanımlanmıştır. Bunlar içinde hMSH2 ve hMLH1 deki mutasyonlar MSI nin rol oynadığı kolon tümörlerinde en sık görülen mutasyonlardır. MLH1 ve MSH2 mutasyonları HNPCC vakalarının %90'ında görülürken sporadik kolorektal kanserlerin ancak %10-15 inde görülmektedir. Kolorektal kanserin geç yaşta ortaya çıkması ve kadın hastalarda endometrial kanserin sık görülmesi MSH6 mutasyonu ile birlikte olan HNPCC in karakteristik özellikleridir. MSH2 ve MLH1 mutasyonu bulunan bireylerde hayatları süresince kolorektal kanser oluşma riski %70-90 arasında değişmektedir.

HNPPC in moleküler genetiği konusundaki araştırmalar halen sürmekle birlikte bu hastaların genetik olarak taranması ve tümör DNA sında yapılan analizlerle yüksek risk gurubundaki bireylerin ortaya çıkarılmasına yönelik çeşitli genetik testleri içeren ticari kitler halen kullanılmaktadır. Genetik testler daha yoğun takip ve tedavi programlarına dahil edilecek yüksek riskli hastaların saptanmasına yardımcı olmaktadır. MSI saptanmasına yönelik testler, immunhistokimyasal boyama (IHC) ve DHPLC (Denaturing high performance liquid chromatography) gibi MLH1 ve MSH2 mutasyonlarının saptanmasına yönelik teknikler HNPCC li bireylerin taranmasında kullanılan yöntemlerdir. Bu tekniklerin MLH1 ve MSH2 mutasyonlarının saptanmasındaki duyarlılığı %90 nın üzerinde olup özgüllükleri de %100 e yakındır.

Yüksek risk grubundaki HNPCC li bireylerin 25 yaşından itibaren başlamak üzere her 2 yılda bir kolonoskopi ve mide, meme ve genitoüriner sistem kanserlerine yönelik diğer tarama yöntemleri (Gastroskopi, ultrasonografi, endometrial biyopsi ve CA-125 ölçümü vb.) ile izlenmesi ve 30 yaş sonrasında ise kolonoskopinin her yıl tekrarlanması gerekir. Ailede 25 yaş öncesinde kolorektal kanser tanısı almış birey varlığında tarama testlerinin bu bireyde kanserin görüldüğü yaşı 5 yıl öncesinden başlatılması tavsiye edilmektedir. Menapoz sonrası dönemdeki kadınlarda profilaktik histerektomi ve ooferektomi tavsiye edilebilir. Genç kadın hastalarda hayatlarının daha sonraki dönemlerinde histerektomi ve ooferektomi gerekebileceği hatırlatılarak eğer istiyorlarsa erkenden çocuk sahibi olmaları tavsiye edilmelidir. HNPCC li bir hastada kolorektal kanser teşhisinden sonra uygulanacak cerrahi tedavi subtotal kolektomidir. Çocuk sahibi olmuş yüksek risk altındaki kadın hastalarda ise kolektomiye ilave olarak profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılabilir. Kolektomi sonrasında hastaların belirli aralıklarla takib edilmesi gerekir. Ameliyat öncesinde kolonoskopi yapılmış bir hasta kolektomiden 1 yıl sonra ve bir patoloji saptanmadığı takdirde takibeden her 3 yılda bir fleksibl rektosigmoidoskopi yapılarak ve yılda bir kez dışkıda gizli kan aranarak izlenmelidir.

	Sporadik kolon kanseri	Klasik FAP	Atenüe FAP	APC I1307K	HPCC
Gen		APC	APC	APC	APC
Kolon kanserleri arasında görülme sıklığı	>%95	%1	?	?	%3-5
Adenom sayısı	1-5	>100	<100 (en az 20)	3-10	3-10
Polip lokalizasyonu	Sol kolon	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal
Polip görülme yaşı (ort.)	>50	16	44	?	?
Kanser görülme yaşı (ort.)	>60	30	<50	?	45
Tarama testi	Kolonoskopi	Sigmoidoskopi	Kolonoskopi	Kolonoskopi	Kolonoskopi

Tablo- 1 : Sporadik ve genetik kolorektal kanserlerin özellikleri (3,8)

Kolon kanserinde patolojik bulgular

Makroskopik görünüm

Kolorektal kanserler makroskopik olarak polipoid, ülseratif, infiltratif veya anüler (skirö) yapıda olabilirler. Çekum ve sağ kolon kanserleri daha çok polipoid formdadır ve sağ kolon geniş olduğundan semptom vermeden büyük hacimlere ulaşabilir. Sol kolon ve rektumdaki kanserler barsak duvarını çepeçevre sararak (anüler form) barsak lümenini daraltma eğilimi gösterir. Bu görünüm radyolojik olarak ‘napkin ring’ (peçete halkası görünümü) olarak adlandırılır. Bu nedenle sol kolon tümörlerinde dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler daha belirgin olabilir. Her iki formda da tümörde derin ülser oluşabilir. Bu özellikle büyük hacimdeki tümörlerde tümör dokusunun yeterince beslenememesi ve nekroze olması nedeniyle görülen bir durumdur. Kolon kanserleri nadiren yüzeyden fazla kabarık olmayan ve intramural yayılım gösteren formda (flat adenom veya tümör) olabilir.

Bu tür daha çok inflamatuvar barsak hastalığı zemininden kaynaklanan kanserlerde ve HNPCC larde görülür.

Kolorektal kanserlerin sadece %25 i rijit sigmoidoskopi ile görülebilecek seviyede olup %60 ı da fleksibl sigmoidoskopi ile erişilebilecek seviyededir. Kolon tümörlerinin yaklaşık 1/3 i rektumda yerleşirken kalan 2/3 lik bölümü kolonun diğer kısımlarında ve özellikle sol kolonda yerleşim gösterir (Rektum %20-30, Sigmoid %25, inen kolon %5-10, transvers kolon %10-15, çıkan kolon-çekum %25) (Şekil-5).

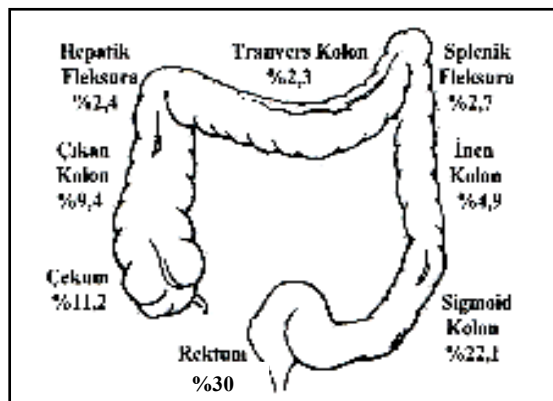
Amsterdam-II kriterleri.

- Üç veya daha fazla aile ferinde HNPCC ile ilişkili kanser varlığı (Kolorektal kanser, endometrium, ince barsak,üreter ve böbrek pelvisi kanserleri). Bu bireylerden birinin diğer ikisinin birinci derece akrabası olması
- En az iki jenerasyonda kolorektal kanser bulunması
- Bir veya daha fazla sayıda kolorektal kanserin 50 yaş öncesinde teşhis edilmesi

Modifiye Bethesda kriterleri

- Amsterdam kriterlerine uygun bir ailenin mensubu olmak
- HNPCC ile ilişkili iki ayrı kanseri bulunanlar (Senkronik ve metakronik kolorektal kanser veya birlikte kolon dışı bir kanser olabilir)
- Birinci derece akrabasında kolorektal kanser ve/veya HNPCC ili ilişkili kolon dışı kanser ve/veya adenom varlığı olan kolorektal kanserli hastalar (Kanserlerden birinin 50 yaş öncesinde ve kolon adenomunun 40 yaş öncesinde teşhis edilmiş olması)
- 50 yaş öncesinde kolorektal kanser veya endometrium kanseri tanısı koyulan bireyler
- 50 yaş öncesinde sağ kolonda yerleşimli ve histolojik olarak andiferansiye yapı gösteren (solid/ciribriform) kolon kanseri tanısı koyulan bireyler
- 50 yaş öncesinde histolojik olarak taşlı yüzük hücreli kolon kanseri tanısı koyulan bireyler
- 40 yaş öncesinde kolonda adenom tesbit edilen bireyler

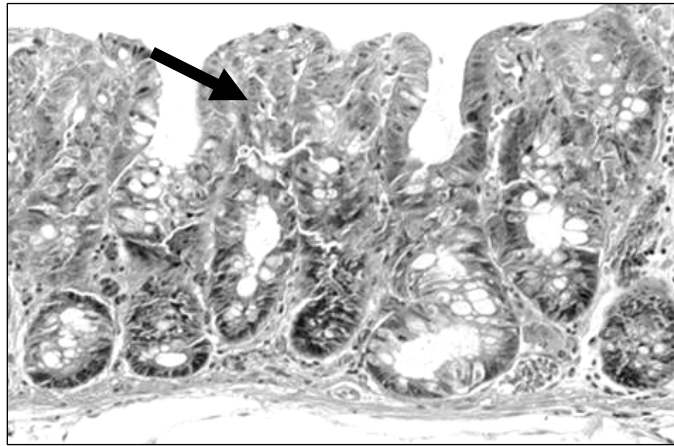
Tablo-2: HNPCC de tanı ve yüksek risk kriterleri (Amsterdam II ve Bethesda)



Şekil-5 : Kolorektal kanserin kolonda yerleşim yerine göre dağılımı.

Mikroskopik bulgular

Kolon ve rektum kansinimleri mukozadaki glandüler yapılarından kaynaklanan ve değişik derecelerde farklılaşma gösteren adenokarsinomlardır (>%95). Adenokarsinom dışı tümörler kolon tümörlerinin %5 inden daha az bir kısmını oluştururlar. Kolon adenokarsinomları çoğunlukla iyi veya orta derecede diferansiye ve değişik derecede müsin salgılayan tümörlerdir. İyi diferansiye tümörlerde gland yapısı belirginken kötü diferansiye kanserlerde gland formasyonu daha az belirgindir ve nükleer oryantasyon kaybolmuştur. Müsinöz veya kolloid kanserlerde tümör hücreleri müsin gölleri içinde bulunur. Signet-ring hücreli kansinomda hücre içinde bol miktarda bulunan müsin vakuolleri nedeniyle hücre çekirdeği hücrenin bir tarafına itilmiş haldedir (şekil-6). Andiferansiye kanserlerde (kolloid ve signet-ring cell kansinomlar) gland yapısı ortadan kalkmıştır ve bu tümörler iyi diferansiye kansinimlara göre çok daha kötü bir prognoza sahiptir. Kötü diferansiye genellikle 45 yaş altındaki bireylerde ve HNPCC olgularında görülür. Bu tür morfolojik sınıflamalara rağmen gerçekte bir çok kansinomda heterojen bir yapı olduğu görülür. Hitopatolojik incelemede dikkat edilmesi gereken ve prognoz üzerinde etkisi olan diğer özellikler venöz, lenfatik veya nöral invazyon olup olmadığıdır.



şekil-6: Kolon kanserinde histopatolojik görünüm

Klinik

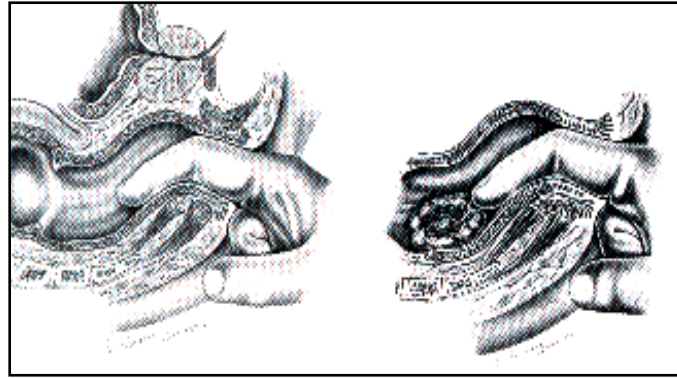
Kolorektal kanserler yavaş büyüyen neoplazmlar olup özellikle çekum ve sağ kolondaki tümörlerin semptomatik hale gelmesi uzun süre almaktadır. Genellikle bu bölgedeki kanserlerin ilk bulgusu demir eksikliği anemisi şeklinde kendisini gösteren gizli kanamadır. Çabuk yorulma, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi ve anjina pectoris gibi anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Hastalığın başlangıcında şikayetler belirsiz ve aralıklı olduğundan hasta ve hekim üzerinde durmayabilir ve küratif tedavi için kıymetli olan erken dönem geçebilir. Hastaların bir kısmına demir eksikliği anemisinin nedeni araştırılırken tanı koyulur. Bazı hastalarda Htc ve Hb seviyelerinde belirgin düşme olmadan erken dönemde sadece serum ferritin düzeyinde azalma saptanabilir. Dışkıda gizli kan pozitif bulunur. Sağ kolon geniş olduğundan ve bu bölgedeki dışkı sıvı kıvamda olduğundan tıkanma ve buna ait bulgular çok seyrektr. Çekum tümörleri ileoçekal valf ve çevresini tuttuğunda karında gaz, şişkinlik ve subileus / ileus bulguları (bulantı ve kusma) ortaya çıkabilir.

Sol kolonda barsak lümeni daha dar, dışkı daha kıvamlı ve bu bölgedeki tümörler daha çok anüler formda olduğundan dışkılama alışkanlığında değişiklikler (kabızlık, karında şişkinlik

hissi vb.) ve subileus atakları sol kolon tümörlerinde daha çok görülür. Karın ağrısı ve rektal kanama da sol kolon tümörlerinde daha sık rastlanabilen bulgulardır. Ağrı yemek sonrasında ve mushil kullanıldığında şiddetlenebilir. Rektal kanama sigmoid kolon ve rektum tümörlerinde daha sık görülen bir bulgudur. Kanama genellikle az miktarda ve dışkı ile karışık veya dışkıya sürünmüş haldedir. Rektum kanserinde tenezzus, sık dışkılama ihtiyacı, dışkı çapında azalma bulunabilir. Kolon kanserinin ileri evresinde halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık ve ateş yanında peritona yayılım sonucunda malign asit ortaya çıkabilir. Karaciğer metastazları nedeniyle sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık, akciğer metastazları nedeniyle de öksürük ve dispne bulunabilir.

Tanı ve evreleme

Dijital rektal muayene ile (parmakla yapılan muayene, rektal tuşe) kalın barsağın anüse yakın 10cm lik son kısmında oluşan tümörler tesbit edilebilir. Kolon kanserlerinin sadece %10 luk bir kısmı parmakla ulaşılabilen bu bölgede yerleştiklerinden vakaların ancak küçük orandaki bir kısmı bu yöntemle anlaşılabilir ve bu hastaların bir kısmında doktora başvurmalarını gerektirecek kanama veya dışkı kalınlığında inceltme gibi başka belirtiler de bulunur. Bu yöntem bir iç hastalıkları uzmanı veya cerrah tarafından muayene edilen 40 yaş ve üzerindeki her hastaya uygulanmalıdır, (Şekil-7).



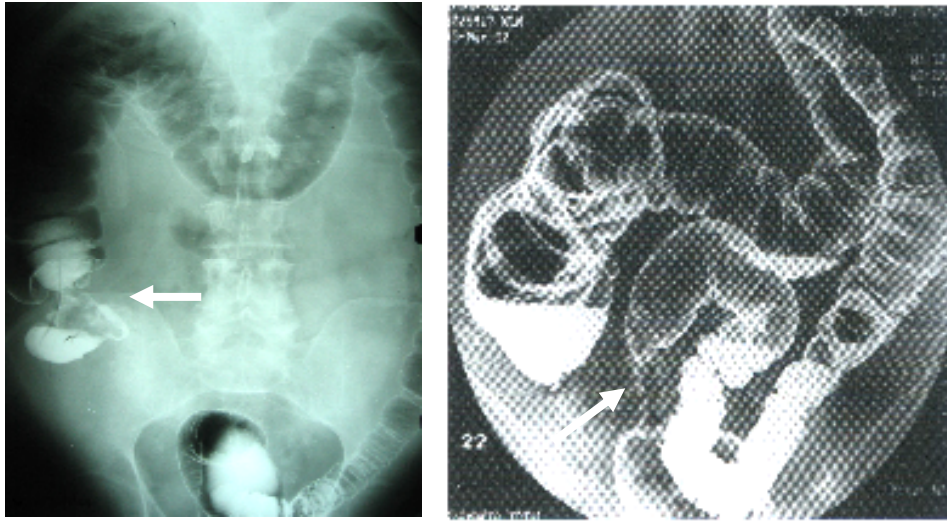
Şekil:7 - Dijital rektal muayene

Kolon kanserinde seçkin teşhis yöntemi endoskopi olmakla birlikte radyolojik yöntemler de tanı ve evrelemede yardımcı olarak kullanılırlar. **Fleksibl sigmoidoskopi** kalın barsağın 60 cm lik son kısmının endoskopi ile incelenmesi işlemidir. Her 1000 sigmoidoskopide yaklaşık olarak 7 kalınbarsak kanseri ve 60 üzerinde de büyük polip (>2cm) saptanmaktadır. Sigmoidoskopide herhangi bir oluşum saptananlarda tüm kolonun incelenmesi gerekir. Sigmoidoskopide genellikle sadece boşaltıcı lavmanla barsak temizliği yapılması yeterli olmaktadır ve kolonoskopide olduğu gibi rahatsız edici bir işlem olan ağız yoluyla mushil kullanılması gerekmez. Kolonoskopiye göre daha ucuz bir yöntemdir ve düzenli aralıklarla uygulandığında kalınbarsak kanserinden ölümleri %60-80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sigmoidoskopi kalın barsağın daha üst kısımlarındaki kanserlerin gösterilmesinde yetersiz olmasından dolayı düzenli olarak dışkıda gizli kan aranmasıyla birlikte uygulandığında bir izleme yöntemi olarak tavsiye edilmektedir.

Kolonoskopi kalınbarsak kanseri taramalarında ve teşhiste kullanılabilecek en etkin yöntemdir. Kolonoskopi tüm kalın barsakların ve ince barsağın son 15-20 cm lik kısmının incelenmesine ve gerektiğinde örnek alınmasına veya görülen poliplerin çıkarılmasına (polipektomi) imkan sağlar,(Şekil-6). Kalınbarsak kanseri taramasında kolonoskopi ile tüm

kalın barsağın 55-65 yaş civarında bir kez incelenmesi ve (polipten kanser oluşumu için geçen sürenin uzunluğu göz önünde bulundurularak) 8-10 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Kolonoskopi ve gerektiğinde polipektomi yapılmasıyla kalınbarsak kanseri görülme sıklığının %75 ila %90'a varan bir oranda azaltılabileceği gösterilmiştir. Nisbeten pahalı olması, 1 gün kadar sürebilen bir barsak temizliğini gerektirmesi, işlem sırasında ağrı kesici ve uyutucu ilaçların kullanılması başlıca dezavantajlarıdır. Kolonoskopide 5mm den küçük poliplerin %20'si, 5-10mm çapındaki %15'i ve 10mm den büyük poliplerin de %10 kadarı gözden kaçabilir ki tecrübesiz ellerde bu oranlar daha da yüksektir. Bu nedenle kolonoskopinin mutlaka bu işte uzmanlaşmış ve gastroenterolog olan hekimler tarafından yapılması gerekir. Ülkemizde bu yöntemin gastroenterologlar tarafından yapılmasını zorunlu kılan bir yasal düzenleme olmadığından kolonoskopi hemen her sağlık kuruluşunda bu konuda uzmanlaşmamış ve yeterli tecrübesi olmayan hekimlerce yapılabilmekte ve bu durum sıklıkla hastalığın gözden kaçması veya yanlış teşhis konulması gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir.

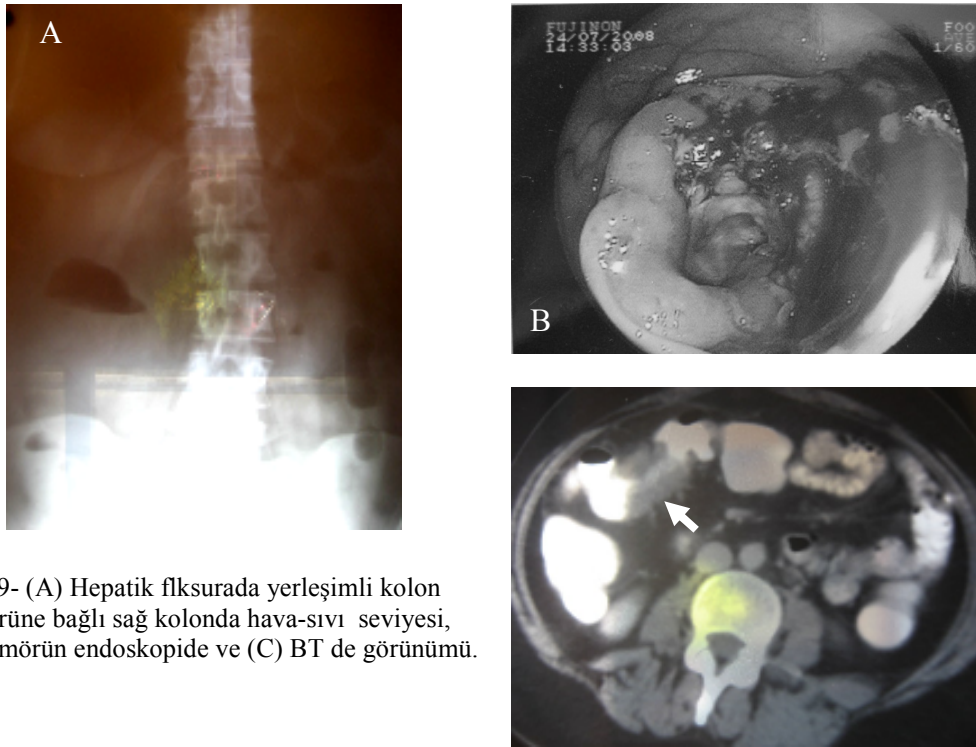
Özel bir teknikle çekilen kalın barsak grafisi'nin (**Çift kontrastlı kolon grafisi**) kalınbarsak kanseri ve poliplerinin saptanmasındaki duyarlılığı ortalama %85 civarındadır ki bu kalınbarsak kanserlerinin %15 kadarının bu yöntemde gözden kaçabileceği anlamına gelmektedir. Yine bu yöntemde 1cm ve bazen daha büyük poliplerin yarıya yakını gözden kaçabilmektedir. Dolayısıyla bu yöntem ancak iyi bir merkezde ve tecrübeli radyologlar tarafından titizlikle yapıldığında kolonoskopiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir,(Şekil-8).



Şekil:8 - Çift kontrastlı kolon grafisinde çekumda (solda) ve sigmoid kolonda (sağda) daralma yapan tümör

Bilgisayarlı tomografi aracılığı ile yapılan kalınbarsak görüntülemesi (**BT kolonoskopi veya virtual colonoscopy**) hastalar tarafından iyi tahammül edilen, işlem sırasında ağrı kesici veya uyutucu ilaç kullanılmamasını gerektirmeyen, 10-15 dakikada tamamlanabilen bir yöntemdir. Bu yöntemde de kolonoskopide olduğu gibi işlem öncesinde ağız yoluyla barsak temizleyici ilaçların kullanılması ve işlem sırasında barsak içine hava verilmesi gerekir. Bu yöntemin kolon kanseri teşhisindeki duyarlılığının %85 civarında olduğu bildirilmekteyse de doğru sonuç alınması için uzmanlaşmış tecrübeli elemanlar tarafından yapılması gerekir. Küçük polip ve tümörler bu yöntemde de gözden kaçabilirler

BT, MR ve PET (Pozitron emisyon tomografisi) kolon kanserinin teşhisinde ilk başvurulacak teşhis yöntemleri olmayıp hastalığın evrelenmesinde ve yakın ve uzak metastaz varlığının gösterilmesinde kullanılırlar (Şekil-9).



Şekil-9- (A) Hepatik fleksurada yerleşimli kolon Tümörüne bağlı sağ kolonda hava-sıvı seviyesi, (B) tümörün endoskopide ve (C) BT de görünümü.

Tümör yayılımı ve evreleme (staging)

Kolon kanserleri genellikle intramukozal epitelyal lezyonlar olarak başlarlar (intramukozal karsinom) ve tümörün gelişmesi ile submukozaya ulaşarak invaziv kanser haline gelirler. Bu aşamadan sonra lokal yayılım yanında lenfatik ve hematojen yayılım da ortaya çıkabilir. Lokal yayılımda tümörün barsak katları boyunca yayılarak serozaya doğru ilerlemesi sözkonusudur. Serozaya ulaşan tumor komşu organları tutabilir. Komşu organ yayılımı, serozası olmadığından özellikle rektum karsinomlarında daha çok görülür. Lokal yayılım perinöral ve vasküler invazyon sayesinde primer odağın 8-10cm uzağına kadar ilerleyebilir. Kolon kanseri perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri aracılığıyla lenfatik yayılım gösterir. Kötü diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım daha sık görülür. Hematojen yayılım en sık portal ven aracılığı ile karaciğede görülür. Karaciğerdeki metastatik tümörlerin %80 e yakınında primer odak bir kolorektal tümördür. Karaciğer ve akciğer metastazı olmadan diğer organlara hematojen yayılım nadir olarak görülür. Proksimal rektum kanserleri superior hemoroidal venler aracılığıyla karaciğere hematojen metastaz yaparken distal rektum kanserlerinde portokaval anastomozlar ve inferior vena kava aracılığı ile akciğerlere ve diğer organlara erken hematojen yayılım görülebilir. Kolon kanserinde bir diğer yayılım yolu da implantasyondur. Bu yolla barsak içinde ve periton boşluğunda metastazlar meydana gelebilir. Cerrahi girişim sırasında da batin içine veya karın duvarına metastaz oluşabilir.

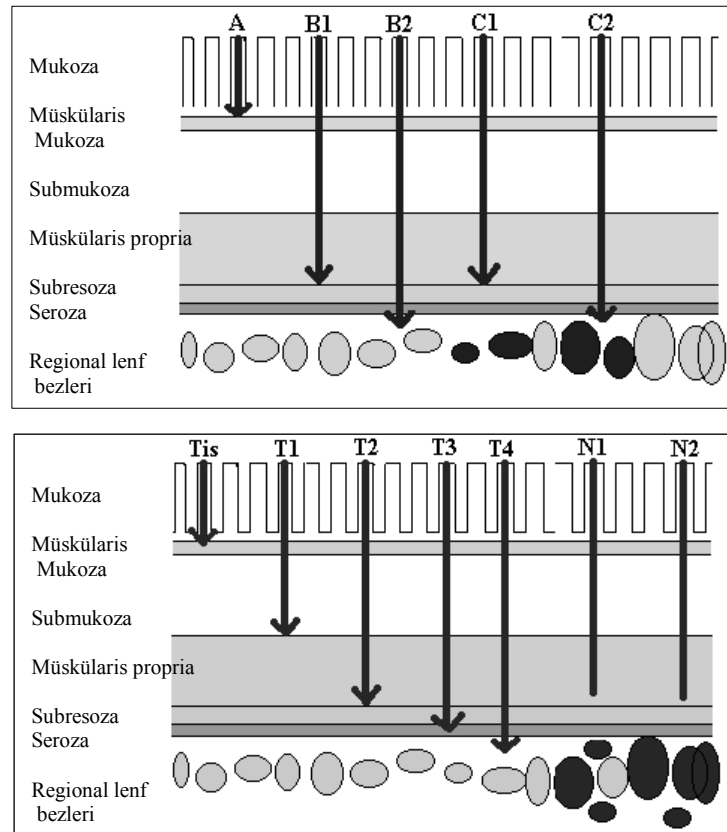
Kolon kanserinde yayılım prognoz açısından son derece önemli olduğundan değişik evreleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar içinde Dukes tarafından oluşturulan evreleme sistemi ve TNM sistemi (T:Tümör invazyonu, N:Lenf nodu tutulumu, M:Metastaz) en sık kullanılan sistemlerdir. TNM sistemi aşağıdaki şekilde değerlendirilir (Tablo- 3, Şekil-10).

Tis: İnsitu karsinom
 T1: Submukoza invazyonu
 T2: Müskülaris propriaya invazyon
 T3: Seroza invazyonu
 T4: Komşu organ invazyonu

N0: Lenf nodu tutulumu yok
 N1: 1-3 lenf nodu tutulumu
 N2: >4 lenf nodu tutulumu
 M0: Uzak metastaz yok
 M1: Uzak metastaz var

Evre	TNM	Dukes sınıflaması	Tümör invazyon derecesi	5 yıl hayatta kalım
0	T0, N0, M0		Gözle görülür tümör yok	
I	T1, N0, M0	A	Tümör müskülaris mukoza ve submukozaya sınırlı	% 97
I	T2, N0, M0			% 90
II	T3, N0, M0	B1	Tümör müskülaris propriaya sınırlı	% 78
II	T4, N0, M0	B2		% 63
III	T1-4, N1, M0	C1	Serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	% 56-65
III	T1-4, N2, M0	C2		% 26-37
IV	T1-4, N1-2, M1	D	Uzak metastaz var	%1

Tablo:3- Kolorektal kanserde evreleme (mavi, kitap)



Şekil:10- Kolon kanserinde Asker Coller /Dukes (üst) ve TNM (alt) sınıflamalarının şematik görünümü (1,2,8)

Tedavi

Cerrahi tedavi

Kolon kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Tarama ve tanı yöntemleri sayesinde kolon kanserlerinin yarıdan fazlasına (%65) küratif cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Lokal yayılım nedeniyle hastaların %10 unda tümör çıkarılamamakta ve vakaların %20 sinde de teşhis sırasında uzak metastaz saptanmaktadır. Hastaların küçük bir bölümünde ileri derecede yaşlı ve hasta olduklarından dolayı cerrahi tedavi uygulanamaz. Kolon kanserli her olgu gastroenterolog, radyolog, onkolog ve bu konuda tecrübeli cerrahın katılımıyla oluşturulacak bir multidisipliner yaklaşımla ayrı olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi tedaviye karar verilmesinde hastalığın doğru şekilde evrenmesi önemli rol oynar. Bu amaçla ultrasonografi, CT, MRI ve PET evrelemede sıklıkla başvuru görülen yöntemlerdir. Yapılacak rezeksiyonun sınırları tümörün evresi, yeri ve tümörün bulunduğu kolon segmentinin vasküler ve lenfatik drenajına göre belirlenir, (Şekil-11) (1). Tümörün alt ve üst sınırlarından en az 5cm uzunluğunda bir barsak segmentinde tümörle birlikte çıkarılması gerekir. Kolonun vasküler yapısı nedeniyle segmentel rezeksiyon her zaman mümkün olmayabilir. Barsakta obstrüksiyona yol açmış tümörlerde rezeksiyon sonrası mortalite yüksektir. Bu vakalarda cerrahi tedavi öncesinde kolonoskopi ile yerleştirilecek bir stent kolonda yeterli bir dekompresyon sağlayarak mortaliteyi azaltabilir. Rektum tümörlerinde lokal nüks sık görülür (%25). Total mezorektal eksizyonla nüks oranı %10 a kadar azalabilmektedir. Üst ve orta rektum tümörlerinde low anterior rezeksiyon uygulanır. Anal kanala 2cm den daha yakın ve geniş rektum tümörlerinde ve pelvik yayılım varlığında kolostomi ile birlikte abdominopreineal rezeksiyon yapılır.

Kolorektal kanser olgularının cerrahi tedavisi sırasında hastaların %10-25 inde karaciğer metastazı bulunur. Görüntüleme yöntemleri ile karaciğerdeki metastazı rezeksiyona uygun olduğu anlaşılan vakalarda metastazektomi uygulanır. Karaciğerdeki metastaz sayısı 4 den fazla olmayan ve karaciğerin sadece bir lobunda metastaz bulunan vakalar metastazektomi için uygun vakalardır. Hastaların %70-80 inde rezeksiyondan sonraki 2. yılda karaciğerdeki yeni metastazlar ortaya çıkar. Karaciğerde yeni metastazlar ortaya çıkan vakalarda ikinci kez metastazektomi yapılabilir. Daha önceden karaciğer parenkim hastalığı olan hastalar hepatik rezerv yetersiz olabileceği için hepatik rezeksiyon için uygun değildir. Kalın barsak kanserinde teşhis ve uygun tedavi sonrasında 5 yıl yaşama oranı hastalığın evresine bağlı olmak üzere ortalama %50 civarındadır. Teşhis anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %80 e kadar yükselebilmektedir. Bu oran sindirim sisteminden kaynaklanan diğer tümörlere göre belirgin ölçüde daha yüksektir, (Tablo-3).

Kolorektal kanserde kemoterapi ve radyoterapi

Kolon kanserinde kemoterapi, neoadjuan kemoterapi, adjuan kemoterapi ve ileri evre hastalık için yapılan kemoterapi olmak üzere üç grupta incelenebilir. Neoadjuan kemoterapi özellikle rektum tümörlerinde ve genellikle radyoterapi ile kombine edilerek uygulanan ve cerrahi tedavi öncesinde tümör hacmini küçültmeye yönelik bir tedavidir. Daha sıklıkla uygulanan adjuan kemoterapi ise küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda vücuttaki mikrometastazların erdike edilmesi amacıyla yapılır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötik ajanlar 5-fluorouracil (5-FU) ve levamisole kombinasyonu olup yapılan adjuan kemoterapinin Dukes C (Evre III) evresindeki hastalarda kanser rekürrensini %40, mortaliteyi de %33 oranında azaltabildiği gösterilmiştir. Dukes B (Evre II) evresindeki hastalarda tümör kötü diferansiye olmadıkça, lokal lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon ve komşu dokulara invazyon bulunmadıkça adjuan kemoterapi önerilmez.

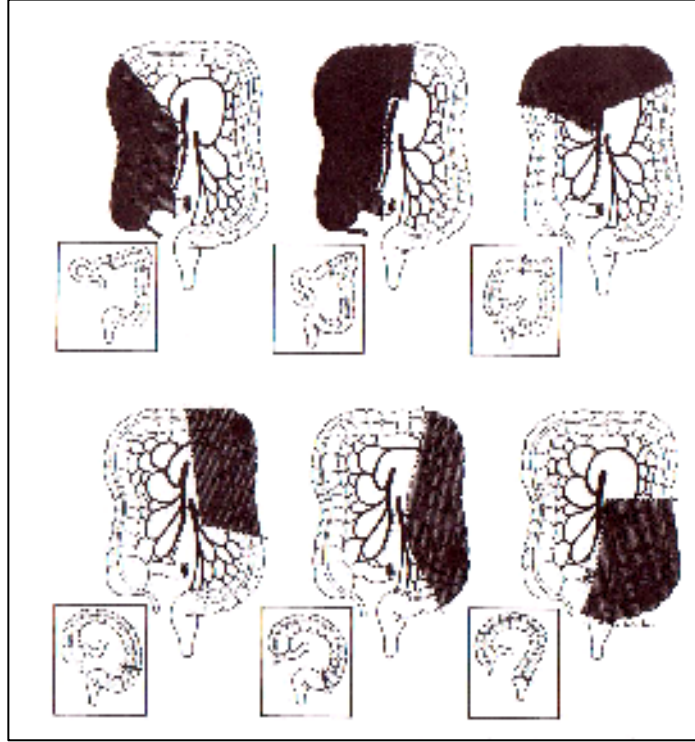
Uzak metastazları bulunan ileri evredeki kolon kanseri vakalarında (advanced colorectal cancer) hayatta kalım süresini uzatabilmek amacıyla değişik kemoterapötik ajanlar kullanılır. Bu amaçla 5-FU ve 5-FU + Leucovorin (tetrahydrofolate) ve bir üçüncü jenerasyon platin bileşiği olan oxaplatin kombinasyonları kullanılabileceği gibi, son yıllarda kullanıma giren topoizomeraaz inhibitörleri (irinotecan, camptothecin) umut verici görünmektedir. Diyare, nötropeni, alopesi gibi yan etkileri nedeniyle hastaların bir kısmında kullanımları güç olmakla birlikte özellikle 5-FU ile combine tedavide iyi sonuçlar alınmaktadır. İleri evredeki kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni bir ilaç gurubu da vasküler endothelial growth factor (VEGF) ve epidermal growth factor (EGFR) reseptörlerine karşı geliştirilmiş olan monoclonal antikorlardır [Bevacizumab (Avastin) ve cetuximab]. Bu ilaçlarla yapılan tedavilerin uzun süreli etkilerinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hipertansiyon, kanama, tromboz oluşumu ve proteinüri başlıca yan etkileridir. Metastezektomi yapılamayan karaciğer metastazları redyofrekans enerji uygulaması veya hepatik arter kateterizasyonu aracılığı ile yapılan kemoterapi ile küçültülebilirler ancak bu tedavilerin hayatta kalım süresini anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir. Kolon kanserinde radyoterapi özellikle rektum tümörlerinin tedavisinde tercih edilir. Rektum tümörlerinde adjuvan kemoterapi ve postoperativ radyoterapinin kombine edilmesi evre II ve III tümörlerde kansere bağlı ölümü %35 oranında azaltabilmektedir, (Tablo-4).

Kolon kanseri tedavisi sonrasında takip

Kolon polipi olan vakaların belirli aralıklarla kolonoskopi yapılarak takip edilmeleri gerekir. Yapılan çalışmalarda polipektomi uygulanan hastaların %30-40'ında 3 yıl içinde yeni polip oluşabildiği gösterilmiştir. Kolonda çok sayıda (>3) ve 1cm den büyük polipi olanlarda, villöz yapıda ve ileri derecede displazik polipi olanlarda bu olasılık daha yüksektir. Bu nedenle polipektomiden 3 yıl sonra kolonoskopinin tekrarlanması, polip görülmediği takdirde kolonoskopinin 5 yıl aralarla tekrar edilerek izlemenin sürdürülmesi tavsiye edilir.

Kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon uygulanmış olan hastaların da metakronik kanser olasılığı nedeniyle (%8) belirli aralıklarla kolonoskopi yapılarak izlenmesi gerekir. Cerrahi tedavi öncesinde obstrüksiyon nedeniyle tam kolonoskopi yapılamamış olan vakalarda ameliyattan sonraki 6 ay içinde mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi öncesinde kolonoskopi yapılmış olan hastalarda rezeksiyondan sonraki 1. ve 3. yıllarda kolonoskopi tekrarlanır. Herhangi bir soruna rastlanmayan hastaların daha sonra 3-5 yıl aralarla kolonoskopi yapılarak izlenmesi yeterlidir. İzleme sırasında serum tümör marker düzeyleri (CEA ve CA19-9) ilk 2 yılda 3 ay, daha sonra ise 6 ay ara ile ölçülmeli ve yükselme saptanan vakalarda kolonoskopi ve/veya gerektiğinde laparotomi (second look) yapılmalıdır. Endoskopi ve marker ölçümü dışında uzak metastaz oluşumunun kontrolüne yönelik ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin 6 ayda bir tekrarlanması tavsiye edilir. Seçilmiş vakalarda bu incelemelerin sıklığı azaltılabilir (2 yılda bir kez gibi).

Kolon kanserinde cerrahi tedavi sonrasında anastomoz hattında nüks daha çok rektum tümörlerinde görülürse de genelde nadirdir (%3). Proksimal kolon kanserlerinde nükslerin çoğu barsak dışı bölgelerde görüldüğünden kolonoskopi ile anlaşılması mümkün değildir. Nüks genellikle ilk 2. yılda ortaya çıkar. Karaciğer (%33), akciğerler (%20) ve lokal nüks (%20) hastalığın en sık olarak tekrar ortaya çıkabildiği bölgelerdir. Karaciğer metastazları ortaya çıkan vakaların ancak ¼'inde metastezektomi yapılabilmektedir. Bu hastalarda 5 yıllık sürvi %25 civarındadır.

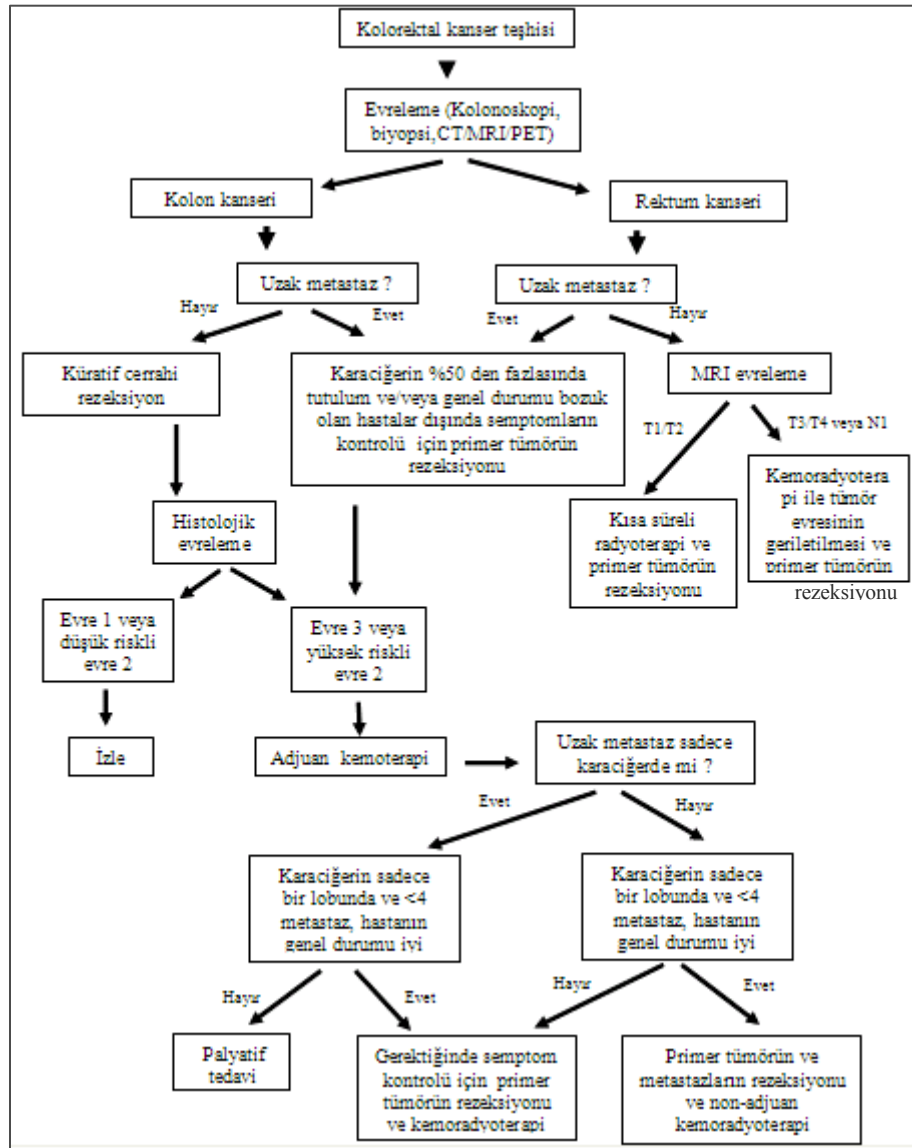


Şekil:11- Kolon kanserinde tümör lokalizasyonu ve lenfovasküler drenaja göre yapılan cerrahi tedavi (1)

Kolon kanserinden korunmada tarama yöntemleri

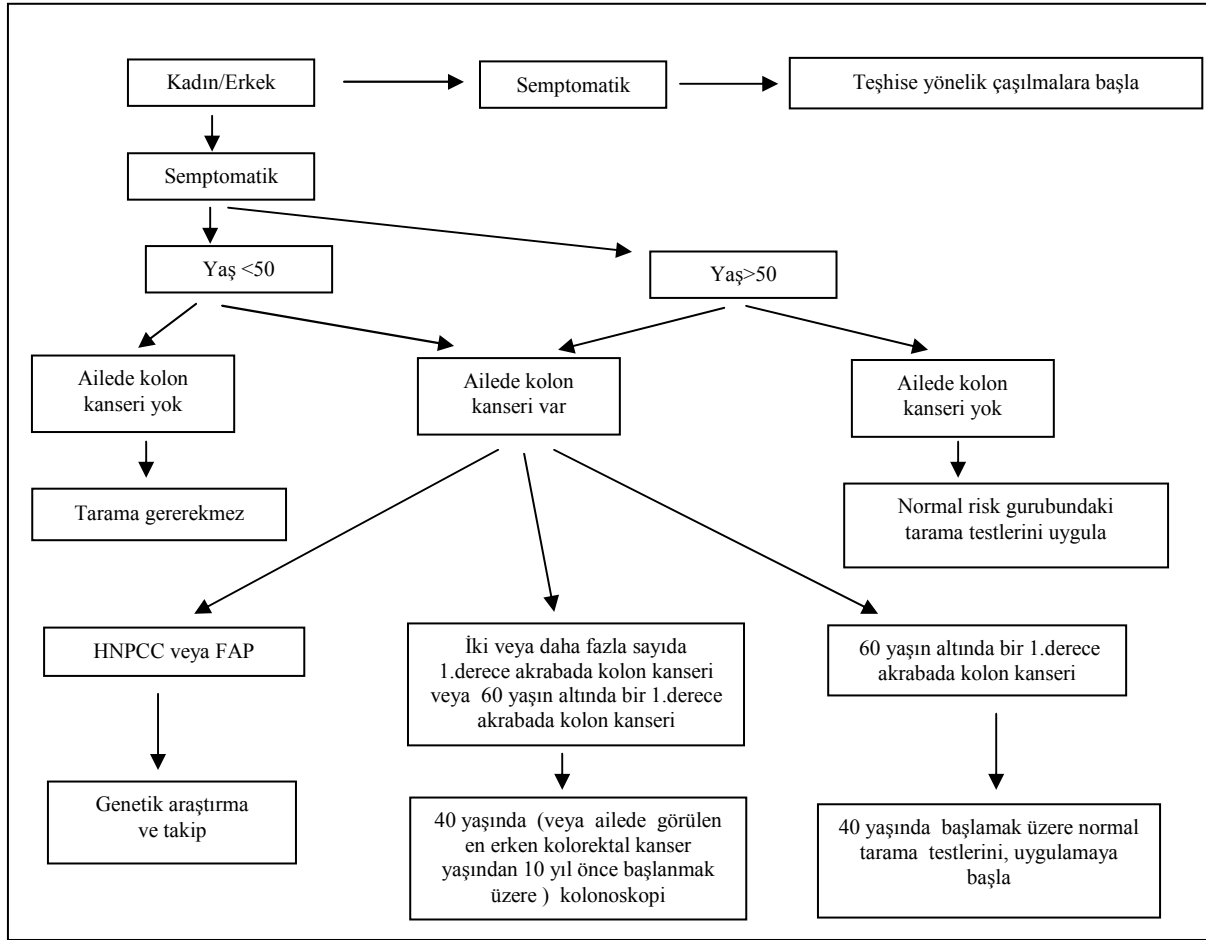
Son 20 yıldan beri teşhis ve tedavide kullanılan yöntemlerin geliştirilmesi ve tarama programlarının uygulanmaya başlanması kalınbarsak kanserinin erken evrede teşhis edilmesini ve bu hastalığa bağlı ölüm oranlarının azalmasını sağlamıştır. Kolon kanserlerinin %80 den fazlasının kolon poliplerinden geliştiği bilindiğinden tarama testleriyle kolonda polip veya erken evrede kanser saptanan hastaların uygun tedavi ile normal ömürlerini sürdürmeleri mümkün olduğundan kolon kanseri artık önlenabilir kanserler arasında sayılmaktadır. Kalınbarsak kanseri olan hastaların küçük bir kısmında (%5-6) seyrek görülen familial kolon kanseri varlığı söz konusudur ki bu gruptaki hastaların hayatlarının erken dönemlerinden itibaren kalınbarsak kanseri gelişimi yönünden özel bir dikkatle izlenmeleri gerekir (Hereditör adenomatöz polipozis, hereditör nonpolipozis kolorektal kanser vb.). Kolon kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu bilinen diğer bir hastalık grubu olan inflamatuvar barsak hastalıklarına sahip olan hastaların (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) belirli aralıklarla endoskopi ve biyopsi ile takip edilmesi tavsiye edilir Özellikle hastalığı 20 yıldan beri var ülseratif kolit olgularında kanser gelişme riski artmakta (%10) , 30 yıldan sonra bu hastaların yaklaşık %20 sinde kalınbarsak kanseri oluşmaktadır.

Bu nedenle 8 yılı aşkın süreden beri hastalığı olan ülseratif kolitli vakalarının yılda bir kez kolonoskopi yapılarak takip edilmeleri gerekir. Daha önce kalınbarsak polipi veya kanseri saptanmış olan hastalar, rahim veya yumurtalık kanseri nedeniyle tedavi görmüş olan kadın hastalar kalınbarsak kanseri gelişimi bakımından artmış bir riske sahiptirler.



Tablo:4- Kolon kanserinde tedavi algoritmi (7)

Kolorektal kanser taramasında tavsiye edilen yaklaşım Tablo-5 de görülmektedir. Kalınbarsak kanseri tarama testlerinin yapılmasına hangi yaşta başlanması veya sonlandırılması konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte bu kanserin görülmesi bakımından özel bir risk grubunda olmayan insanlarda 45 yaşından sonra yılda en az bir kez dışkıda gizli kan aranması, 50 yaşından sonra da endoskopik veya radyolojik inceleme yöntemlerinden biriyle periyodik olarak takip edilmeleri uygun bir yaklaşımdır. Kalınbarsak kanseri çoğunlukla ileri yaş grubunda görülen bir hastalık olduğundan ortalama riske sahip insanlarda endoskopik ve radyolojik yöntemlerin uygulanmasına genellikle 50 yaşından itibaren başlanması tavsiye edilir. Birinci derece akrabasında 60 yaş öncesinde kalınbarsak kanseri tesbit edilmiş olanlarda tarama testlerinin, akrabasında kanser tesbit edilen yaş seviyesinden en az 10 yıl öncesinden yapılmaya başlanması gerekir. Kalın barsak kanseri oluşma riski yüksek olan hastalıklara (ailevi polipozis sendromları, HNPCC vb.) sahip



Tablo: 5- AJCC (American joint committee of cancer- Amerikan kanser cemiyeti) kalın barsak kanseri gelişimi bakımından ortalama riske sahip insanlarda tarama testlerinin yapılmasına 50 yaşında başlanmasını tavsiye etmektedir. Bu amaçla önerilen izleme yöntemlerinden kişiye uygun olan biri seçilebilir (7).

ailelere mensup kişilerde tarama testlerine hayatın daha erken döneminde, tercihan 30 yaşında, başlanmalıdır.

Tarama testlerinin hangi sıklıkta yapılacağı uygulanan teste göre değişir. Yılda iki kez dışkıda gizli kan aranması yılda bir kez bakılmasına göre kalınbarsak kanserinden ölüm riskini belirgin ölçüde daha fazla azaltmaktadır. Kolonoskopinin 10 yıllık ara ile yapılması tavsiye edilir. Kolonoskopi yapılamayan vakalarda çift kontrastlı kolon grafisi veya sanal kolonoskopi (CT kolografi, virtual colonoscopy) kullanılabilir. Düzenli olarak 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasıyla kolon kansere bağlı ölümlerin %75 ila %90 oranında önlenileceği anlaşılmıştır. Bir kez kolonoskopi yapıldıktan sonra yılda bir veya iki kez dışkıda gizli kan aranmasını ve 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi yapılmasını tavsiye eden merkezler de bulunmaktadır.

Dışkıda gizli kan aranması (DGK) barsakta bulunan tümörden kaynaklanan gözle görülemeyecek miktardaki kanamanın ve dolayısıyla tümörün tesbit edilmesi amacıyla uygulanır. DGK aranması amacıyla değişik testler kullanılmakla birlikte bu testlerin kalın barsaktan kaynaklanan kanamaların saptanmasındaki duyarlılıkları birbirine yakındır. Daha önceleri kullanılan testlerde (Guaiac, Benzidin vb.) testten bir hafta önce diyet uygulanması gerekirken günümüzde kullanılan insan hemoglobinine duyarlı daha spesifik ve hassas

immunhistokimyasal yöntemlerde test öncesinde diyet uygulanmasına gerek yoktur ve yanlış pozitiflik olasılığı çok düşüktür. Bu yöntemlerle dışkıda 0.5-1ml ye kadar olan kanamalar fark edilebilmektedir. DGK pozitif bulunan vakaların % 5-15'inde kolon kanseri, %20-40'ında da 2cm den büyük polip saptanmaktadır. 1cm den küçük kolon polipleri genellikle kanamadıkları için bu çaptaki poliplerin saptanmasında testin duyarlılığı düşüktür. DGK testinin üst üste 3 kez yapılan dışkılamadan alınan alınan üç örnekte bakılarak tekrarlanması tavsiye edilmelidir. Yılda bir veya iki kez DGK bakılması ve pozitif bulunan vakalarda kolonoskopi yapılmasının kalınbarsak kanserinden ölümleri sırasıyla %20 ve %35 oranında azalttığı gösterilmiştir. Peryodik olarak yılda iki kez DGK aranması ve 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi yapılmasıyla bu oran %60 a kadar yükselebilmektedir.

Tarama testlerinin ne zaman sonlandırılması gerektiği konusu tartışmalı olmakla birlikte 80 yaş üzerindeki, özellikle yaşam beklentisini azaltan ilave hastalıkları olan kişilerde tarama testlerinin sonlandırılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bresailer RS.Malignant and premalignant lesions of the colon. In Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Eds:Friedman SL, McQuaid KR,Grendell JH.McGraw Hill, New York,2003,pp:407-435.
- 2- Luk G. Malignant tumors of the colon.In: Clinical practice of gastroenterology, Ed:Brandt LJ, Current Medicine Inc,Philadelphia,1999,. Volume 2,pp:762-772,
- 3- Winawer SJ,Enker WE,Levin B. Colorectal cancer. In:Management of Gastrointestinal Disease. Eds: Winawer SJ,Almy T.Gower Medical Publishing,New York,1992. pp: 27.1-40
- 4- Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. In:Gastrointestinal and liver disease. Feldman M,Friedman LS,Sleisenger MH (Eds.) 2261WB Saunders,Philadelphia, 2006. 7th ed.2759-2810.
- 5- Boland CR. Malignant tumors of the colon. In: Textbook of Gastroenterology. Eds: Yamada T, Alpers DH, Owyang C. Lippincott, Philadelphia,1995.pp: 1967-2026
- 6- Dobrucalı A. Kolorektal kanserde sınıflama ve etyopatogenezi. Kolon, rektum ve anorektal bölge hastalıkları,Tasarım yayıncılık, İstanbul, 1.Baskı,2003,s:395-412.
- 7- Bond JH.Colorectal cancer; screening and surveillance.In: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds: Weinstein WM,Hawkey CJ,Bosch J. Elsevier, Spain,2005,pp:407-414.
- 8- Midgley A, Merie A, Kerr DJ, Mortensen N. Colorectal cancer: a multidisciplinary approach. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds: Weinstein WM,Hawkey CJ,Bosch J. Elsevier, Spain,2005,pp:421-430.