

KOLOREKTAL KANSERDE GENETİK VE ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Murat BÜYÜKDOĞAN

Selçuk Üniversitesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, KONYA

Kolon ve rektumun kanserlerine kolorektal kanser denir. Kolorektal kanserler, özellikle gelişmiş batı ülkelerinin önemli bir sağlık sorunudur. ABD, Kanada, İngiltere, Fransa, Almanya v.b. ülkelerde görülme sıklığı yüz binde 40-60 arasında değişmektedir. ABD’de yılda yaklaşık olarak 150.000, Avrupa’da 170.000 tüm dünyada ise yılda bir milyon yeni vaka görülmektedir. ABD’de görülme sıklığı yeni kanser vakaları içinde %11 ile üçüncü sırayı alır, Avrupa ülkelerinde ise akciğer kanserinden sonra kanserden ölümün en sık nedenidir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal karsinom, genetik faktörler, etyolojik faktörler.

Selçuk Tıp Derg 2009;25 (3):171-180

COLORECTAL CANCER

Colon and rectum cancer, is called for colorectal cancer. Colorectal cancer, is a major health problem especially of developed western countries. The prevalence in U.S., Canada, Britain France, Germany varies between 40-60 per thousand faces. In the United States per year is approximately 150.000, in Europe, 170,000 ,a million new cases are seen all in the world. The prevalence of new cases of cancer in the U.S. in the third place receives 11%, while in European countries after lung cancer is the most common cause of cancer death (1).

Key Words: Colorectal carcinoma, genetic factors, etiological factors.

Ülkemizde Devlet İstatistik Enstitüsü’nün verilerine göre, kanser bütün ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanser insidansının ülkelere göre farklı olması çevresel faktörler, lokal karsinojenler ve diyetle bağlantılıdır. Düşük kolorektal kanser insidansına sahip bölgelerden (örneğin Asya) batı ülkelerine göç eden insanlarda riskin artması, bölgesel diyet alışkanlıklarının önemli bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir (2).

Gıdalarda pişirme yöntemine bağlı olarak oluşan heterosiklik aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve saklama amaçlı kullanılan nitrit, nitrat ve benzeri bileşiklerin meme ve kolorektal kanser riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Heterosiklik

aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gıdaların kızartma, ızgara, alevde pişirme, közlenmesi sırasında oluşurlar ve genotoksiktirler (3).

Bu tür pişirme yöntemlerini tercih edenlerin 6,5 kat daha fazla kolon kanser riskine sahip oldukları bildirilmektedir (4).

Kolorektal kanserlere yakalanma sıklığı, gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır. ABD’de kolorektal kanser görülme sıklığı akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Her 10 yılda bir, risk iki katına çıkmaktadır. Her yıl yaklaşık 152.000 yeni kanser olgusu saptanmakta ve yılda ortalama 57.000 hasta bu nedenle kaybedilmektedir (5).

T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı’nın yaptığı istatistiklere göre ülkemizde kolorektal kanser,

Tablo 1. Türkiye’de ensik görülen on kanser türü

Organ	n	%	İnsidans*Per(100000)
Akciğer	7754	15.70	11.0
Meme	5828	11.80	8.30
Deri	3703	7.50	5.27
Mide	3448	6.98	4.91
Mesane	2400	4.86	3.42
Kalın Barsak	2247	4.55	3.20
Prostat	2122	4.30	3.02
Kemik İliği	18.33	3.71	2.61
Beyin	1643	3.33	2.34
Rektum	1555	3.15	2.21
Diğer	16854	34.13	24.00
Toplam	49387	100.00	70.32

akciğer kanseri ve meme kanserini takiben 3.sırada yer almaktadır. Görülme sıklığı %7.7 dir (Tablo 1). Hastaların % 59’u erkek, % 41’i kadındır. Erkek/Kadın oranı 1.44’dür. Erkeklerde kolorektal kanser, akciğer ve mide kanserinden sonra 3.sırada yer alırken, kadınlarda meme, deri, mide ve over kanserini takiben 5.sırada yer almaktadır (Tablo 2 ve Tablo 3). Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı konma yaşı ortalama 62’dir. Kolorektal kanserler için hastalığa yakalanma yaşı 50-75 yaş arasında değişir. Yaş ilerledikçe kolorektal kanser gelişme riski artar (6).

Kolorektal Kanserlerde Etyolojik Faktörler

Kolorektal kanserler hem kalıtsal (~%5), hem de sporadik (~%95) olarak ortaya çıkar. Bu kanserlerin etyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve prekanseröz hastalıklar rol oynamaktadır (7)

Genetik Faktörler

Kolorektal kanserlerin ortaya çıkışında genetik değişiklikler önemli rol oynar. Hastaların büyük çoğunluğunda kolon

kanseri bir seri somatik mutasyon sonucunda gelişir. Kolorektal kanserler malign gelişim ile sonuçlanan genetik ve hücresel olaylar zinciri açısından bilgi elde etmek amacıyla oldukça detaylı araştırılmış bir kanser tipidir. Tümörlerin malign formu zaten var olan benign tümörlerden gelişir. Gelişim esnasında birçok prekanseröz aşama geçirilir. Bu aşamalar izole edilerek çalışılmıştır.

Kalıtsal olmayan sporadik gelişen kolorektal kanser spontan vakalarda adenomatöz poliplerin ortaya çıkıp tümör dokusunun gelişmesinden, iki vuruş modeli (two-hit hipotezi) söz konusudur. Adenomlarda APC (adenomatöz polipozis koli) geninin her iki kopyasında kayıp olması APC mutasyonu epitelyal hücreleri özellikle hücre siklusunu kontrolden çıkarır. Sporadik tümörlerin ve bu dokuyu çevreleyen normal dokuda bu kaybın izlenmemesi bu görüşü desteklemektedir. Adenomların %80’inde APC gen mutasyonu tesbit edilmiştir. Bunu takiben ortaya çıkan başka mutasyonlar tümör oluşum aşamalarının gerçekleşmesine yol açarlar. Çevresel faktörler kolorektal kanserlerin ortaya çıkışını hızlandırabilir.

Tablo 2. Türkiye’de Erkeklerde ensık görülen on kanser türü

Organ	n	%	İnsidans*Per(100000)
Akciğer	6828	24.22	19.20
Mide	2275	8.07	6.40
Prostat	2122	7.53	5.97
Mesane	2109	7.48	5.93
Deri	2006	7.12	5.64
Larinks	1324	4.70	3.72
Kalın Barsak	1240	4.40	3.49
Kemik İliği	1090	3.87	3.06
Beyin	923	3.27	2.60
Rektum	906	3.21	2.55
Diğer	7366	26.13	20.71
Toplam	28189	100.00	79.26

Bu kanserlerde kalıtım şekli mendeliyan değildir (8).

Başlıca kalıtsal kolorektal kanser tipleri; a) Familyal Adenomatöz Polipozisler(FAP), b) Kalıtsal Nonpolipozis Kolon Sendromları(HNPCC)= Lynch Sendromu, c) Hamartamatöz Polipozis Sendromları ve oluş mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

Familyal Adenomatöz Polipozisler (FAP)

Otozomal dominant geçiş gösteren, hemen hemen tüm vakalarda penetransı %100 olan bir hastalıktır. Normalde yüzlerce benign poliple seyreden bir durum söz konusudur. FAP’ın bir takım varyantları mevcuttur. Bunlar: i) Gardner sendromu, ii) Turcot sendromu, iii) Ailesel adenomatöz polypozis coli (AAPC) dir.

FAP ile birlikte izlenen kolorektal kanserlerdeki mekanizma şu şekilde gerçekleşir; APC genine ait mutant bir allel etkilenmiş bir ebeveynden aktarılır. Diğer allelde ortaya çıkan kazanılmış bir somatik mutasyon kanser gelişimine

yol açar. Vakaların 1/3’ünde ise yeni ortaya çıkan bir germline mutasyon söz konusudur. APC geni 5 numaralı kromozomun uzun kolunda (5q21) haritalanmış bir tümör baskılayıcı gendir. Bu mutasyon kolondaki normal epitelyal hücrelerde ortaya çıkar. Mutasyonların büyük çoğunluğu >%90’nı nonsense veya frameshift mutasyonlardır. Vakaların yaklaşık %80-90’ında APC gen mutasyonu tanımlanmıştır. APC geni Wnt arayolunu kontrol eden gendir. Wnt arayolu uyarıldığı zaman hücre proliferasyonu artar. Wnt proteinleri hücre yüzeyindeki Wnt reseptörlerine bağlanırlar. APC-Axin-GSK (glikojen sentaz kinaz-3) kompleksini inaktive edecek proteinleri indükleyerek devreye sokarlar. Bu kompleks β -katenin proteinini fosforilleyerek ubiquinizasyonla proteozomlarda yıkılmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla hücrede β -katenin miktarının azalması ile Wnt arayolu inaktif, artmasıyla aktif hal almaktadır. β -katenin nükleusa girerek transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Aralarında c-Myc geninin de yer aldığı çeşitli genlerin aktif olmasına yol açarak

Tablo 3. Türkiye’de Kadınlarda ensık görülen on kanser türü

ORGANLAR	OLGU SAYISI	YÜZDE %	İNSİDANS*Per(100000)
Meme	5634	26.58	16.25
Deri	1697	8.01	4.90
Mide	1173	5.53	3.38
Over	1137	5.36	3.28
Kalın Barsak	1007	4.75	2.90
Akciğer	926	4.37	2.67
Endometrium	813	3.84	2.35
Tiroid	797	3.76	2.30
Cerviks	763	3.60	2.20
Kemik iliği	743	3.51	2.14
Diğer	6508	30.70	18.77
Toplam	21198	100.00	61.15

hücre çoğalmasının indüklenmesine yol açar. APC mutasyonları sonucunda her iki allel de kayba uğrayınca Wnt arayolu üzerindeki kontrol kalkar. Bu yol sürekli açık kalır. Hücre bölünmesi kontrolsüz kalır. Hiperaktif β -katenin oluşumuna yol açan mutasyonlar da bu tabloya yol açabilir. Erken adenom evresine geçilmiş olur. Bunu takip eden RAS onkogen mutasyonları tabloyu bir ileri aşamaya taşır. Yaklaşık 1 cm civarındaki adenomların %10’unda, 1cm’in üstündeki adenomların %50’sinde K-ras veya N-ras mutasyonlarından biri izlenir. K-ras mutasyonları sıklıkla bulunurken, H-ras mutasyonları nadirdir. Onkogenlerin bir allelinde ortaya çıkan bir mutasyon onkogenik progresyon için yeterlidir. 12p üzerinde yer alan ras onkogenindeki mutasyonlar APC genindeki mutasyonla üstüste binince polip giderek büyür ve parmaklı uzantılara sahip bir hal alır. Bu aşama intermediate (ara) adenom aşamasıdır. Bunun takiben 18. kromozomun uzun kolunda kayıplar izlenir. Erken ve intermediate adenomların %10’unda 18q’da kayıp vardır. Geç dönem adenomlar ve adenokarsinomlarda bu kromozoma ait kayıp oranı %50’lere yükselir. 18q21’de

yerleşim gösteren DCC (deleted in colon cancer) ve SMAD4 ve SMAD2 genleri kayba uğramış olur. DCC bir yüzey proteinini kodlar. Bu protein hücre adezyon proteinleri ve yüzey glikoprotein molekülleri ile oldukça homoloji gösterir. DCC’nin bir tümör baskılayıcı gen olduğu düşünülmektedir. SMAD4 ve SMAD2 TGF- β arayolunda etkindir. TGF- β arayolu normal hücre büyümesini baskılayarak kontrol altında tutar. TGF- β arayolunun devreden çıkması ile gelişim hızlanır. Geç dönem adenomlar gelişir. Daha sonra p53 geninde ortaya çıkan kayıplar tabloyu hızlandırır. Gen 17p13 bölgesinde yer almaktadır. Erken ve intermediate aşamasında p53 kaybı %20 civarındayken, geç dönem adenomlarda bu oran %30 olarak izlenmekte ve kanserlerde %75’e çıkmaktadır. p53 geni bir tümör baskılayıcı gendir ve her iki allelin birden etkilenmesi şarttır. Hücre bölünmesinin baskılanması, stres ve hasara cevaben hücrede apoptozis gelişimi p53 geninin kontrolü altındadır. Bunu diğer genlerde ortaya çıkan değişiklikler takip eder ve tablo giderek ağırlaşır. Kolon kanserlerinde APC, RAS, SMAD ve p53 mutasyonları mutlak olarak

izlenmektedir (9).

Adenom → karsinoma şeklindeki aşamalı kolorektal karsinogenez aşamaları şu şekilde şematize edilebilir: Normal epitelyum → Kromozom 5q üzerinde APC ve MCC lokusunun kaybı veya mutasyonu → Hiperproliferatif epitel→DNA metilasyon kaybı → Erken evredeki adenom → Kromozom 12p üzerindeki ras geninin mutasyonu→ Orta evredeki adenom → Kromozom 18q üzerindeki DCC geninin kaybı → Geç evredeki adenom Kromozom 17p üzerindeki p53 genini kaybı=KARSİNOM (10).

Gardner Sendromu: Bu sendromda görülen adenomlar yalnız kolonda değil mide, duodenum ve ince barsakta da oluşabilir. Gastrointestinal adenomatoz polipozise eşlik eden lezyonları bulunan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Eşlik eden lezyonları, osteom (mandibula ve kraniumda), fibrom epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, glioblastoma, tiroid papiller karsinomu, hepatoblastoma, safra yolları kanserleri ve pankreas karsinomu bunlardan bazılarıdır (11.12).

Turcot Sendromu: Kolon yerleşimli adenomatozis polipozise, nöroepitelyal santral sinir sistemi tümörleri (medullablastoma) eşlik etmektedir.

Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (AAPC): Oftalmolojik muayenede retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi tespit edildiğinde hastalığın varlığı belirlenebilir. Tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, daha çok kolon ve rektumda çok sayıda polipoid oluşumla karakterize ailevi bir hastalıktır. Bu adenomlar 10 yaş civarında görülür ve 30-40 yaşlarında adenokarsinom gelişme riski %80'dir (12).

Kalıtsal Nonpolipozis Kolon Sendromları (HNPCC)= Lynch Sendromu: HNPCC vakalarında anlatılan APC gen mutasyon mekanizmasına ek olarak hatalı eşleşme tamir (mismatch repair=MMR) genlerindeki mutasyonların bu hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. hMSH2 kromozom 2p'de,

hMLH1 kromozom 3p üzerinde yer almaktadır. Klinik tanısı HNPCC olan ailelerin %15-60'ında bu genlere ait mutasyonlar saptanmıştır. Diğer daha az rastlanan mutasyonlar ise hPMS1, hPMS2 ve hMSH6 genlerinde izlenmektedir. DNA MMR proteinleri DNA replikasyonu esnasında ortaya çıkan küçük dizilim hatalarını tanıyarak düzeltirler. MMR genlerinin her iki kopyasında birden ortaya çıkan mutasyonlar özellikle DNA'nın çok sayıda kısa tekrarlayan dizilimlerinin yani mikrosatellitlerin (örn. -G-C-G-C-G-C) olduğu bölgelerde yer alan genlerde DNA dizilim hatalarının birikmesine yol açarlar. Bu dizilim hataları kritik öneme haiz büyüme-regülasyon genlerinde ortaya çıktığında kanser gelişimi izlenir. HNPCC hastalarındaki tümör dokularında karakteristik olarak MSI= mikrosatellit instability izlenir. HNPCC'de kolorektal kanserli vakaların %90'ında ve adenomalı vakaların %80'inde MSI tesbit edilmiştir (9). Bu hastalık, genellikle sağ kolon kanseriyle karakterizedir ve erken yaşta ortaya çıkar. Lynch I, Lynch II Sendromları olarak da bilinmektedirler. Lynch I'de kolon ve rektumda kanserler olmasına karşın, Lynch II sendromunda mide, kolorektal, jinekolojik, üriner sistem, ve meme kanserleri birlikte görülebilir. Bu hastaların %25'inde metakron, %20'sinde senkron tümörler görülür (11).

Hamartamatöz Polipozis Sendromları Peutz-Jeghers Sendromu: Gastrointestinal sistem boyunca en çok ince barsaklarda, daha az oranda mide ve kolonda olmak üzere 1-4 cm büyüklüğünde hamartamatöz polipler ile birlikte dudaklar ve ağız mukozasında melanin lekeleri ve benekleri ile karakterizedir. Kanser gelişme riski %2-3 kadardır.

Familyal Juvenil Polipozis: Polipler genellikle kolon ve rektumdadır, puberte sırasında kaybolabilir. Hastaların %70'inde soliter, geri kalanlarda 2-3 polip olabilir, nadiren sayı 10'dan fazla olduğunda hastalık juvenil polipozis olarak nitelendirilir. Kanser bakımından risk taşır (13).

Çevresel Faktörler

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde çok görülürken Asya ve Afrika da daha azdır. Özellikle yüksek ısıda pişirilen kırmızı et (heterosiklik aminler), şeker ve yağ (kolesterol) oranından yüksek kalorili, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığı, karsinojenlerle temas, sigara, alkol, iyonize radyasyon, katkı maddeleri ve oksijen radikallerinin tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Buna karşın taze sebzeler bol ve kaba lifli gıdaların, vitamin A, C, E, Beta Karoten ve selenyum gibi antioksidanların, kalsiyum ve balık yağının dışkıda mutajenlerin üretimini azaltarak kolon adenom ve kanserlerinin oluşmasını önlediği belirtilmektedir (11,12).

Prekanseroz Hastalıklar

Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları: Polip terimi barsak lümenine projekte olan herhangi bir epitelyal lezyona verilen addır. Polip klinik ve endoskopik bir terim olup, makroskopik tanımlar yapılır ancak, en önemli özelliği histolojik tipidir. Kolorektal polipler oluştuğu mukozaya bir uzantı ile bağlı olabilir (pediküllü, saplı polip) ya da geniş bir tabanı ile mukoza üzerine oturabilir (sesil, sapsız polip). Poliplerde büyüme ya da ülserasyon gözleendiğinde malignite yönünden değişim akla getirilmelidir. Çok sayıda ve yaygın olduğunda polipozis olarak isimlendirilir. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonucu yapılır (12,13).

İltihabi Barsak Hastalıkları: Kolorektal mukozanın prekanseroz ve tümöral lezyonlarında kripta tabanında yer alan hücrelerin hiperproliferasyonuna neden olan faktörler arasında, iltihabi barsak hastalıkları özellikle ülseratif kolit ve chron hastalığı bulunmaktadır. Lezyon iltihabi barsak hastalığı zemininde displazi gösteren adenomatöz, hiperplazik ve polipöz lezyon olarak tanımlanır. Etiyolojileri tam olarak bilinmeyen iltihabi barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitlerde, kolorektal kanser riski hastalığın yaşı ile paralel olarak displazi zemininde artış gösterir. Mukozada yaygın ülserler ve psödopolipoid lezyonlar ile mukozal atrofinin görülmeye

başladığı kripta ve yüzey epitelinde erken yassı adenom tipinde displazik hücresel değişiklikler uzun yıllar sonra dikkati çekmektedir. Bu tür vakalarda ilk 10 yılda % 3-5, ikinci 10 yılda % 20'ye kadar yükselen malign dejenerasyon söz konusu olmaktadır (11,12).

Yüksek Risk Grupları: Kolorektal kanser öyküsü olanlar (Daha önce opere edilip takip edilenler). En az iki, birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olanlar, kolonik adenomatöz polipleri olanlar, meme, over yada endometrium kanser öyküsü olanlar, radyoterapi hikayesi olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, famiyal adenomatosis polipozisi olanlar, Lynch I-II sendromlu hastalardır (11,12).

Kolorektal Kanserlerde Klinik Bulgular

Genellikle görülen klinik bulgular şunlardır; dışkılama alışkanlığında değişiklik, anüsten kanama, rektal akıntı şeklinde veya dışkıyla karışık mukus sekresyonu, dışkının özelliklerinde ve çapında değişiklik, tenezm, yaş ve kötü kokulu gaz, karın ağrısı ve anorektal ağrı, distansiyon, obstrüksiyon, tümör perforasyonu, abse, fistül, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık ve anemi görülmektedir. Fizik muayenede ele gelen kitle, rektal tuşede tümörün tespit edilebilmesi mümkündür. Rektum tümörlerinin 1/3'ü tuşe mesafesindedir (11,12).

Kolorektal Kanserlerde Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar tetkiklerinde; kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, dışkıda gizli kan, Siasyltransferaz, Galaktosiltransferaz II, Procalcitonin, CEA, CA-19-9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen) dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9 ve TPA dır. Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Ancak bunların hiçbirisi tek başına tanı koydurucu değildir, diğer radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir (11,12).

Tanıda Kullanılan Genetik Testler

Amerikan Gastroenteroloji Birliği HPNCC'li vakalara Bethesda kriterlerine göre düzenlenmiş tümör dokusunda MSI testi yapılması ile başlayan bir test stratejisi önermektedir. Bunu takiben MSI-yüksek tümörlere sahip olanlara germline hMSH2 ve hMSH1 mutasyonlarına bakılır. Tümör dokusu elde edilmesi mümkün olmayan vakalara ise Bethesda kriterlerinin ilk üçüne sahiplerse, (1. 50 yaşından önce teşhis konmuşsa 2. Yaşa bakılmaksızın senkron, metakron veya diğer HNPCC tümör bulunması 3. 60 yaşından önce infiltratif lenfositik kanser tipine sahip olmak) germline test önerilir. Eğer patojenik bir mutasyon tanımlanırsa diğer aile üyeleri de test edilmelidir HPNCC ile birliktelik gösteren hPMS1, hPMS2 ve hMSH6 genlerinin rutin klinik uygulaması ise yoktur. FAP'ta ilk önerilen test protein truncation testtir. Hasta olduğu bilinen bir aile üyesi ile teste başlanır. APC mutasyonları araştırılır. Etkilenen bireyler (tek gen mutasyonlu) hastalık gelişmeden evvel saptanırsa hastalık hakkında bilgilendirme yapılarak bir takım cerrahi metodlara gidilebilir (8).

Kolorektal Kanselerde Radyolojik Tanı

Akciğer Grafisi: Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en sık akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir (14).

Baryumlu Kolon Grafisi: Digital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir (12,14).

Ultrasonografi (USG): Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazların saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (14,15).

Bilgisayarlı Tomografi: Cerrahi girişim öncesi abdominal kavitenin değerlendirilmesine imkan tanır.

Karaciğer, adrenal, over, lenf nodu ve pelvis içi organlardaki metastazları gösterir. Ayrıca nüks veya rezidü kanser araştırılmasında yardımcı olur. Anjiyografi ile BT'nin birlikte yapıldığı dinamik BT'de karaciğerdeki metastazların saptama oranı % 95' lere ulaşmaktadır. Tetkikin tek dezavantajı barsak duvarı katmanlarında invazyon derinliğini ayırt edememesidir (15).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Yumuşak dokunun görüntülenmesinde BT'ye göre daha üstün bir yöntem olması ve multiplanar inceleme olanağı sağlaması avantajlarıdır. Cerrahi girişim öncesi evrelendirmede ve karaciğer metastazının ortaya konulmasında tomografiye eşdeğerken, nükslerin saptanması açısından BT'den üstündür (14,15).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

Pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutulumu olacaktır (15). PET ve CT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal CT ise artefaktların azolması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajları sunmaktadır (16).

Endoskopik İncelemeler: Endoskopik tetkik öncesi iyi bir barsak temizliği yapılması şarttır. Endoskopi ile direk tanı ve inceleme için biopsi alınabilir.

Rektosigmoidoskopi: Linea dentata'nın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. 40 yaş altı düşük riskli bireylerin taraması için uygundur.

Fleksibl Sigmoidoskopi: Kolorektal kanserlerin % 50 si bu bölgede olduğu için double kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

Kolonoskopi: Diğer radyolojik teşhis

metotlarına karşın endoskopik tetkikin en önemli üstünlüğü; biyopsi alma, tanıyı doğrulama ve gereğinde tedaviyi aynı anda gerçekleştirmesidir (17).

Kolorektal Kanserlerde Lokalizasyon:

Tümör % 55-60 oranında rektosigmoid yerleşimli olup, % 25 oranında inen kolonda, % 5 transvers kolonda, % 15 çıkan kolonda görülür. Sağ kolon tümörleri ileri yaşlarda daha sık olup, divertiküloz hastalığı ile beraberlik göstermektedir. Kolorektal karsinomların % 3-6'sı multisentrik ve senkron olarak gelişebilir (12).

Kolorektal kanserlerin histolojik tipleri:

Adenokarsinom (İyi, orta, kötü diferansiye), Müsinöz adenokarsinom, Taşlı yüzük hücreli karsinom (Skiröz tip, lenfangiozis tip), Skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom (Adenoskuamöz, saf skuamöz), Saydam hücreli karsinom, Bazaloid (Cloacogenic) karsinom, Koriokarsinomatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom, Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom, Nöroendokrin tümörler (Karsinoid tümör, nöroendokrin, küçük hücreli karsinom). En fazla görülen kanser tipi adenokarsinom olup, tüm tümörlerin %85 'ini oluşturur.

Kolorektal Kanserlerde Evrelendirme:

Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır. Sınıflandırma kanserin

direkt yayılımı ve lenfatik tutulum üzerine dayanır (12). 1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir. 1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan stage D yi eklemiştir. Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi kullanılmaktadır.

Kolorektal kanserlerde yapılan bu evreleme sistemlerine göre 5 yıllık yaşam oranları hesaplanabilmektedir, buna göre:

Evre 0 **Tis** No Mo ---- ----

Evre I **T1** No Mo

T2 No Mo A B1 % 85-95

Evre II **T3** No Mo

T4 No Mo B B2 % 60-80

Evre III **Tx** N1 Mo

Tx N2-3 Mo C C1 - C2 % 30-50

Evre IV **Tx** Nx M1 D % 5-10 yaşam şansı bulunmaktadır.

Kolorektal karsinomlar; komşu yapılara direk invazyon, implantasyon, lenfatik geçiş ve hematojen yolla yayılırlar. Tümör hücrelerinin deskuamasyonu sonucu hücreler lümen içine dökülebilirler. Bu hücrelerin mukozaya invazyonu gösterilememiştir. İntraperitoneal implantasyon peritoneal karsinomatize yol açmaktadır. En sık yayılma yolu lenfatiklerledir. Barsak duvarındaki invazyonu tam kata ulaşmış olan hastaların %50'sinde lenf bezi metastazı saptanır. Hematojen yayılım karsinom

TNM Evrelemesi

To	Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis	Sadece mukozada sınırlı. Karsinoma insitu.
T1	Tümör submukozaya ulaşmış.
T	T2 Tümör muskularis propriayı tutmuş.
	T3 Tümör serozaya ulaşmış, perikolik yağ dokusu invazyonu mevcut.
	T4 Tümör periton boşluğuna veya organlara yayılım yapmış.
	Tx Primer tümör değerlendirilemedi.
	No Lenf nodu tutulumu yok.
N	N1 Perikolik veya perirektal lenf nodlarından 1-3 adet metastaz.
	N2 Perikolik veya perirektal lenf nodlarından en az 4 adet metastaz.
	N3 Major arterler trasesinde pozitif lenf nodları.
M	Mo Bilinen uzak metastaz yok.
	M1 Uzak organ metastaz var

(Sayek 1991)

hücrelerinin kan dolaşımına geçmesi ile en sık karaciğer, ikinci sıklıkta akciğere metastaz yaparlar (18).

Kolorektal Kanselerde Prognozu Etkileyen Faktörler

Kolorektal kanserlerde tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemişse 5 yıllık survi % 95, tamamını penetre etmiş, fakat lenf nodu yayılımı yoksa 5 yıllık survi % 80, nodal metastaz varsa 5 yıllık survi % 20-40 dır. Kolorektal kanserlerin prognozu çok sayıda klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir. Bunlar önem sırasına bakılmaksızın aşağıda belirtilmiştir:

Yaş; Tümör çok genç ve yaşlılarda görüldüğünde prognoz kötüdür.

Cinsiyet; Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.

Lokal yayılım; Mukoza ve submukozada sınırlı olanlarda da prognoz iyidir. Regional lenf nodlarına metastaz yapmış veya barsak duvarını aşmış invazyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür.

Perforasyon; Barsak duvarında aşırı tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyon kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Mikroskopik tip ve Grade; Mikroskopik grade ve prognoz arasında belirgin ilişki bulunmuştur. Mikroskopik subtiplerinden müsinöz karsinom, signet ring cell karsinom, küçük hücreli karsinom diğer olağan adenokarsinomlarından daha kötü prognozludur.

Müsin ilişkili antijenler; Müsinle ilişkili sialasyl-Tn ve sialasyl Lewis antijeni eksprese eden kolorektal karsinomlar çok agresiv klinik seyirli bulunmuştur.

İnflamatuvar reaksiyon; Stromanın eozinofiller ve S100 protein pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu, Crohn hastalığındakine benzer özellikteki peritümöral lenfositik infiltrasyon iyi prognozla ilişkilidir.

Vasküler ve perinöral invazyon; Ven invazyonu olduğunda 5 yıllık yaşam belirgin azalır. Perinöral invazyon ilerlemiş bir hastalığın işaretidir ve genellikle kötü bir patolojik bulgudur. Lenf damar invazyonu daha az önemlidir.

Lenf nodu tutulumu; Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık yaşam oranı düşer. Lokalizasyon ve lenf nod

tutulunun yaygınlığı önemlidir. Tümörün hemen komşuluğunda tutulan nodlar dışında lenf nodu tutulumu varsa kür çok nadirdir. Apikal nod tutulumu kötü prognozu gösterir. Çok sayıda lenf nodu tutulumu olduğunda prognoz iyi değildir. Lenf nodu tutulumu derecesi ve tümörün boyutları arasında korelasyon bulunmuştur.

Kromozom 18q'nun allelik kaybı; Bu karyotipik değişiklik kolorektal karsinomun güçlü negatif prognostik işaretidir.

Tümör belirleyiciler; Kolorektal karsinomlar için 6 değişik tümör belirleyicisinden bahsedilmektedir. Bunlar TPA (tissue polipeptit antijen) , CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, ve TPS (tissue polipeptit spesifik antijen)'dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19- 9, ve TPA'dır. TPA ve TPS tümör DNA'sının S fazını dolayısıyla proliferasyon hızını gösterir. CEA, CA 19-9 ve TPA primer tümörün tanısı, nükslerin saptanması ve gerek cerrahi gerekse adjuvan tedaviye tümörün verdiği cevabın gösterilmesinde rol oynar.

İlk ameliyatta safra kesesi içinden alınan sıvıda yapılan CEA ölçümlerinde yüksek değer tespit edilmesi gizli karaciğer metastazlarının ortaya konulmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca ameliyat sonrası yapılan kolonoskopik tetkiklerde anastomoz kenarlarından alınan biyopsilerde, human metallo panstimulin'in (MPS-1) yüksek oluşu kolon tümörünün daha agresif kimliği olduğunu ortaya koyar. Adenomatöz polipi olanların rektal biyopsilerinde tirozinaz artışının kanser gelişmesinin en erken belirtisi olduğu bildirilmektedir (18-21).

Tümör hücrelerinin DNA indeksi;

Flow sitometre ile tümör hücrelerinin DNA indeksi ortaya konulabilir. Bu hücreler daha ziyade diploid nükleuslu olup aneuploid nükleuslu tümörlere göre daha az metastaz yaparlar. İleri evre tümörlerin aneuploid olma eğilimi vardır. Bazı çalışmalarda tümörün klinikopatolojik evresinden bağımsız olarak DNA indeksinin prognostik değeri olduğu ortaya konulmuştur (23,24).

KAYNAKLAR

1. Boring C.C, Squires T.S. and Tong T. Cancer Statistics, CA Cancer J.Clin 1993;43,7.
2. Le Marchand L. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer in Japanese Americans J. Natls. Cancer Inst. Monogr 1999; 26,101-105.
3. Clinton SK, Giovannucci EL. Nutrition in the Etiology and Prevention of Cancer. Cancer medicine, Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum R(eds) Williams and Wilkins, Baltimore; pp 465-494; 1997.
4. Wetherilt H. Beslenme ve kanser, Etkin Mekanizmalar, enerji ve makro besin ögeleri, Gıda sanayi 1991; 22,34-42.
5. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Other Tumours of the Large İntestine, Chapter 41, In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone, New York 2 th ed; pp:863-905,1995.
6. T.C Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582; 2003.
7. F.Willard, PhD Thompson Thompson Genetics in Medicine Güneş Kitabevi; 2005.
8. Strate L, Syngal S. Hereditary colon cancer syndromes, Cancer Cause and Control. 2005;16.201-213
9. Sachse C, Gillian S, Murray JV et al and Colorectal Study Group, A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. Carcinogenesis 2002; 23,1839-1845
10. Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. İn Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis. Mosby; 729-799, 8 th 1996.
11. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 1, 371-72;1996.
12. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
13. Kalaycı G. Kolon Kanseri, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 2, 1343-59; 2002.
14. Kodner I.J. Fry D.R. , Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus, Diagnosis Schwartz Principles of Surgery 1994; 2,1262-64.
15. Scrook T.R. Colon and Rektum, Diagnostic Techniques, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 1996; 4, 23-38.
16. Fabbri C.Cirocchi R, Rossi P, Pacifici A,Volpi G, Bisacci R. Surgery of local recurrence in rectal cancer, Minevra Chir 1997; 52(1-2), 21-4.
17. Waxner S.D.Forde K.A, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weisse G. How well can surgeons perform colonoscopy Surg. End. 1998; 12(12), 1410-14.
18. Sayek İ. Kolorektal Kanseri, Temel Cerrahi 1. 830-39; 1991.
19. Lindmark M, Gerdin B, Pahlman L. Prognostic predictors in colorectal carcinoma Colon Rektum. 1991; 37 (12) , 1219-29.
20. Wojciechowics D.C, Mallon RG, Picon A, Paty PB. Characterisation of lectin resistant cell populations derived from human colon carcinoma, correlation of K-Ras whitbetal-6 branching of N-linked carbohydrate and CEA production. Biophys. Res. Commun 1999; 259(3), 588-93.
21. Ganger Dr, Fletcher JW, Fernandez Pol JA, Hamilton PD. Metalloproteinase is overexpressed in a patient whit colonic carcinoma anti cancer response. Anticancer Res. 1997;17(3C), 9.
22. Kodner I.J. Fry D.R. , Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus, Diagnosis Schwartz Principles of Surgery; 2,1262-64;1994.
23. Jones DJ, Moore M. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal carcinoma, A prospective flow cytometric study. Br. J.Surgery. 1988;75,28.
24. Kokal WA, Gardine RL. Tumor DNA content in resectabl primer colorectal Carcinoma, Ann. Surg.1989; 209,1888.