

KOLON KANSERİNDE TARAMA VE TAKİP*

Feza Hüseyin REMZİ,¹ Mustafa ÖNCEL²

¹Cleveland Klinik Vakfı Hastanesi, Kolorektal Cerrahi Ünitesi; ²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği

Kolorektal kanser en sık görülen malignitelerdendir. Altmış yaşına kadar yaşayan herhangi birisinin ömür boyunca bu hastalığa yakalanma olasılığı yaklaşık olarak %6'dır. Diğer birçok kanser türünden farklı olarak bu hastalık genellikle polip denilen kanser öncesi lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle yaşlılık başta olma üzere kolorektal kanser olasılığını artıran tüm risk gruplarında hastalığın veya poliplerin araştırılması ve erken tedavisi hastalığa bağlı sağ kalımı artırır. Kolorektal kanserin cerrahi tedavisini takiben yerel nüks ve uzak metastazlar sırasıyla yaklaşık olarak %5-30 ve %50-70 oranında görülürler ve hayatı tehdit ederler. Bu durumların erken saptanması ve tedavisi yaşamı uzatabilir veya konforunu artırabilir. Tekrarlamaların erken saptanması için ameliyat edilen hastaların takip edilmesi gerekliliği ortaya konulmuş olmasına karşın, bu takibin nasıl yapılması gerektiği konusunda çeşitli fikirler vardır. Bu yazıda kolorektal kanser tarama ve takibinin esasları ve bu aşamada dikkat edilmesi gereken noktalar tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Adenomatöz polip; kolonoskopi; kolon kanseri/tanı/tedavi; enema; sigmoidoskopi.

SCREENING AND SURVEILLANCE FOR COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer is one of the most common tumors. The risk for colorectal cancer is 6% for anyone who is at the age of 60. Contrast to the other cancers, colorectal tumors are generated from polypoid lesions. Thus, screening for and treating polyps and early disease in high-risk patients such as elderly people may increase survival. The incidences for local recurrence and metastasis are 5 to 30% and 50 to 70%, respectively. The early diagnosis and treatment of these life-threatening conditions may increase survival and life quality of the patients. Although the need for surveillance is commonly accepted for patients underwent colorectal cancer surgery, there is still a controversy on the details. In this study, the principals and details of screening and surveillance for colorectal cancer are discussed.

Key Words: Adenomatous polyposis coli; colonoscopy; colorectal neoplasms/diagnosis/treatment; enema; sigmoidoscopy.

Kolorektal kanser Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık görülen 4., en sık ölüme neden olan 2. kanserdir. Bir kişinin ömür boyunca kolorektal kansere yakalanma olasılığı %6'dır.^[1] Bu açıdan bakınca ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların %90'ından fazlası 50 yaşın üzerindedir ve %75'inde yaş haricinde bilinen diğer risk faktörlerinden hiçbiri yoktur.^[2]

Kolorektal kanserde tarama programları batı toplumlarında yaygın olarak kullanılmasına karşın ülkemizde bu noktaya gereken önem verilememiştir. Örneğin ABD'de yapılan tüm kolonoskopilerin yak-

laşık %50'si takip amaçlı yapılırken, ülkemizde bu oran %10'un altındadır. Oranlarda görülen bu çarpıcı farklılık kolorektal kanser taramasının örneğin mamografi kadar halk arasında bilinmemesi, öneminin kavranamaması nedeniyle olabilir. Daha da önemlisi bu konunun birçok hekim tarafından da önemsenmemesi, kolorektal kanser taramasının daha sık gündeme getirilmesi ve meslek içi eğitimin bir parçası olarak daha sık vurgulanması gereğini ortaya koymaktadır.

Kolorektal kanserli tüm olgular ele alındığında genel 5 yıllık sağkalım oranı %62 olmakla birlikte, bu

*6. Koloproktoloji Sempozyumu'nda sunulmuştur (14-16 Nisan 2005, Adana).

Başvuru tarihi: 13.5.2005 **Kabul tarihi:** 20.11.2006

İletişim: Dr. Feza Hüseyin Remzi. Colorectal Surgery Department, Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA.

e-posta: mustafaoncel@hotmail.com

özelde en belirgin olarak tümörün evresine bağlıdır.^[3] Lokalize kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %94 olmasına karşın, tüm olguların sadece %35'i erken evrede (Dukes A ve B1) yakalanabilir.^[1] İlerlemiş hastalığı olmayan ve tedaviden en fazla yarar görecektir bu olguların sadece %10-15'inde kanserle alakalı semptomlar bulunur.

A. Kolorektal Kanserde Tarama Programları

Kolon kanserlerini diğer tümörlerden ayıran belki de en önemli özellik, bu hastalığın olguların neredeyse hepsinde polip denilen prekanseröz lezyonlardan oluşmasıdır. Elli yaşın üzerindeki asemptomatik kişilerin %25'inde polipler saptanır ve bu poliplerin %5-10'unun 20 yıl içerisinde invaziv kanser olacağı kabul edilir.

Bu nedenlerle kolorektal kansere ikincil ölümleri azaltmak için yapılacak temel strateji prekanseröz lezyonları tanımak ve ortadan kaldırmak ve olası kanseri mümkün olan en erken evrede saptamaktır. Tarama programlarıyla 1985'te kolon kanseri oranı 100.000'de 38'den, 2000 yılında 100.000'de 31'e düşürülmüştür.^[1] Bu yaklaşımın maliyeti ise her hasta yılı için 15000-25000\$ olarak bulunmuştur. Bu maliyet meme kanseri taramasında bile 35000\$ olduğu için kolorektal kanserde tarama teknikleri kost-efektif bulunmuştur.

Kolon kanserindeki tarama teknikleri oldukça çeşitlidir ve her geçen gün yeni yöntemler sistem içine adapte edilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle belirgin bir konsensüs bulunmamakta ve değişik ekiplerce değişik programlar uygulanmaktadır. Ayrıca taramaların kişiselleştirilmesi ile kanser riski yüksek olan kişilerde (ailevi predispozisyon veya çeşitli sendromları olanlar) daha yoğun programlar tercih edilmektedir.

A.1.1. Ortalama Riskli Kişiler için Tarama Programları

Ortalama riskli kişiler şu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayanları ifade eder: Kendisinde ve ailesinde kolorektal kanser veya adenomatöz polip saptanmak, kendisinde veya ailesinde kanser insidansının arttığı bazı sendromlar [Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC), Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) gibi] bulunmak veya kolorektal kanser riski artmış bazı hastalıkları (ülseratif kolit gibi) olmak, kanser (meme, uterus veya over gibi) anamnezi olmak. Tüm kolorektal kanser-

li hastalar ele alındığında, bunların %65-85'inin sporadik olgular olduğu yani ortalama riskli olan kişilerde geliştiği gözlenir. Bu durum bu sağlıklı insanların saptanmasında tarama programlarının ne kadar önemli olduğunun bir başka göstergesidir.

Ülkemize özel bu grup sağlıklı kişiler için üzerinde konsensüs sağlanmış bir tarama programı ortaya konulmamakla beraber, ABD'de bu konuda uygulamada olan rehberlerin kısa bir özeti Tablo I'de sunulmuştur. Bunlar sırasıyla; American Gastroenterological Association'un (AGA) 1997'de,^[4] The American Cancer Society'nin (ACS) 1997'de^[5,6] ve The American College of Gastroenterology'nin (ACG) 2000'de^[7] 50 yaşını dolduran ortalama riskli Amerikalılar için yaptıkları önerileri içermektedir. Bu yöntemlerde tarama araçları aşağıda ayrıntılı olarak açıklanacak gaitada gizli kan testi (GGKT), Fleksiblen Sigmoidoskopi (FS), GGKT + FS, çift kontrast Baryumlu enema (ÇKBE) ve kolonoskopi opsiyonlarından herhangi birisi olabilir.

A.1.2. Ailevi Risk ve Kolorektal Kanseri

Kalıtımsal kolon kanseri sendromları tüm kolorektal kanserlerin sadece %1-3'ünden sorumludur.^[3] Ancak kolorektal kanserli hastaların %10-33'ünde kalıtımsal bir predispozisyon vardır.^[8] Bu nedenle birinci derecede yakın akrabasında kanser bulunan kişilerde kolorektal kanser riski 2-3 kat artmıştır.^[9-11] Kırk yaşında olup birinci derecede yakın akrabasında kanser görülen bir kimsedeki kanser olma riski, 50 yaşındaki sağlıklı ortalama riskli bir kişi kadardır.^[9] Bu nedenle daha yüksek kanser riski olan bu kişilerde taramaya 40 yaşında başlamak uygun görülmektedir. İkinci ve üçüncü derecede yakınlıkta akrabasında kolorektal kanser riski artmış olmakla beraber, bu sağlıklı bireylerde tarama programının değiştirilmesi uygun görülmemektedir. İlginç bir şekilde birinci derecede akrabalarında adenomatöz polip görülenlerde de kolorektal kanser riski artmaktadır.^[12] Akrabalarında kanser veya adenomatöz polip görülen sağlıklı bireylerdeki tarama önerileri Tablo II'de sunulmaktadır.^[3]

A.1.3. Kalıtımsal Sendromlar, Prekanseröz Hastalıklar ve Kolorektal Kanseri

Tüm kolorektal kanserli hastaların %10'undan azında kalıtımsal sendromlar bulunur. Ailesel (Familial) adenomatöz polipozis sendromu (FAP) otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.^[13-15] Hastalarda

Tablo I. Ortalama riskli 50 yaşını aşmış kişilerde önerilen tarama yöntemleri

	AGA	ACS	ACG
Yılda bir kez GGKT	Önerilir	Önerilir	Önerilir
5 yılda bir FS	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez
5 yılda bir GGKT + FS	Önerilir	Tercih edilen yöntem	Önerilir
5-10 yılda bir ÇKBE	Önerilir	Önerilir	Önerilmez
10 yılda bir kolonoskopi	Önerilir	Önerilir	Tercih edilen yöntem

AGA: American Gastroenterological Association; ACS: The American Cancer Society; ACG: The American College of Gastroenterology; GGKT: Gaitada gizli kan testi; FS: Fleksible sigmoidoskopi; ÇKBE: Çift kontrast baryumlu enema.

ortalama 16 yaşında adenomatöz polipler, 39 yaşında ise kanser gelişir.^[3] Gardner ve Turcot sendromları FAP'nin değişik varyantlarıdır.^[3] Bu sendromların bulunduğu hastaların neredeyse hepsinde adenomatözis polipozis koli (APC) geninde inaktivasyona yol açan mutasyonlar söz konusudur. FAP için tarama yöntemleri genetik testler ve kolorektal kanser araştırılmasını içerir.^[3] FAP'den şüphelenilen kişilerde APC gen mutasyonu varlığının araştırılması genetik testlerle yapılabilmektedir ve FAP ailelerinin %80-90'ında APC mutasyonu saptanmaktadır.^[13] Gardner ve Turcot sendromlarındaki taramalar da FAP'deki gibi genetik testleri ve erken yaşlardan itibaren yapılacak kolorektal kanser araştırılmasını içerir. FAP hastalarının tüm aile üyelerine, genetik test negatif olsa bile, 10-12 yaşlarında sigmoidoskopi uygulanmalıdır. Sigmoidoskopi normal olsa bile 35 yaşına kadar her 1-2 yılda tekrarlanmalıdır. Otuz beş yaşından sonra üç yılda bir düşülebilir.^[14,15]

HNPCC sendromu poliplerden gelişmeyen, özellikle sağ kolon yerleşimli ve erken yaşlarda gelişen kanserlerle karakterizedir. Amsterdam II kriterlerine göre HNPCC için şu şartların herbiri bulunması gerekmektedir: İki birinci derece olmak üzere üç akrabada kanser bulunması (en az birisi 50 yaş altında) ve en az iki jenerasyonun etkilenmiş olması.^[16] Otozomal dominant olarak geçen HNPCC Lynch 1 ve 2 sendromlarından birisi olarak prezente olur. Lynch 2 sen-

dromunda Lynch 1'den farklı olarak endometriyal, gastrik, bilier ve üriner sistem, over ve ince bağırsak kanserleri de artmıştır.^[17,18] Normal kimselerde bulunan beş yanlış eşleşme onarım (*mismatch repair*) genlerinden birisinde mutasyon olma olasılığı HNPCC hastalarında %95 oranında bulunmaktadır.^[19,20] Bu hastaların %80'inde ortalama 44 yaşında teşhis edilmek üzere kolorektal kanser görülür.^[20] Bu nedenle bu hastalarda genetik testleri ve kanser araştırılmasını içeren tarama programlarının yapılması yararlıdır.^[3] Amsterdam kriterlerine uyanların %49'unda yanlış eşleşme onarım gen mutasyonu bulunur. Genetik test 20'li yaşlarda yapılmalı ve mutasyon saptanmasa, diğer aile üyeleri de taranmalıdır. Mutasyon yoksa, tüm aile bireyleri periyodik kanser taramasına dahil edilmelidir. HNPCC'li hastaların yakınlarında veya mutasyon saptanan hastalarda kolonoskopi 20-25 yaşlarından veya ilk kanser görülme yaşından 10 yıl önceden başlayarak her 1-2 yılda bir yapılmalıdır.^[3]

Hamartomöz polipozis sendromlu hastaların da bir kısmında kolorektal kanser olasılığı artmıştır. Bu nedenle bu hastalar da tarama programlarına dahil edilirler.^[3] Seyrek görülmesi nedeniyle çok az çalışma olmasına karşın, familial juvenil polipozisli hastalarda semptomların başlamasıyla beraber veya 10'lu yaşlardan itibaren poliplerin sayısına göre en az üç yılda bir tekrar edilmek üzere kolonoskopik takip önerilmektedir.^[3]

Tablo II. Akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip görülen sağlıklı bireylerde tarama^[3]

Ailevi risk	Önerilen tarama şekli
60 yaşından büyük kolorektal kanser veya adenomatöz polipli 1. derece akraba	Ortalama riskli kişilerdeki gibi ancak tarama 40 yaşında başlar
2 veya daha fazla 1. derecede akrabada kolorektal kanser veya 60 yaşından küçük kolorektal kanser veya adenomatöz polipli 1. derece akraba	5 yılda bir kolonoskopi. Tarama 40 yaşında veya ailedeki en erken tanıdan 10 yıl önce (hangisi daha önce ise)
2. veya 3. derece akrabada kolorektal kanser	Ortalama riskli sağlıklı bireylerdeki gibi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) kolorektal kanser olasılığı hastalığın yaygınlığıyla ilintili olarak yıllar içerisinde artar. Bu hastalarda teşhiste tüm bağırsak görüntülemesi yapılmamışsa, sonrasında kolonoskopi mutlaka uygulanmalıdır. Artmış malignite olasılığı nedeniyle pankoliti olan hastalarda teşhisten sekiz yıl, sol taraf koliti olanlarda ise 15 yıl sonrasında itibaren her 1-2 senede bir kolonoskopik takip uygulanmalıdır. Bu hastalarda kanser veya prekanseröz displaziler poliplerin bulunmadığı bölgelerde de gelişebileceğinden, tüm kolon sık aralıklarla (önerilen her 10 cm'de 4 kadran biopsisidir) örneklenmelidir.

A.2. Taramada Kullanılan Yöntemler

Rektal kanama, kilo kaybı, anemi, bağırsak alışkanlığındaki değişiklikler, obstrüksiyon veya karın ağrısı gibi semptomların nedenine yönelik yapılan çalışmalar tanı amacı taşır ve tarama protokollerinin içerisinde yer almaz. Tarama herhangi bir semptomu olmayan sağlıklı kişilerde yapılan çalışmaları içerir.

A.2.1. Gaitada Gizli Kan Testi (GGKT)

Ortalama riskli kişilerde GGKT kolorektal kanseri erken dönemde gösterir ve bu sayede mortaliteyi azalttığı ileriye dönük kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.^[21,22] GGKT'nin sensitivitesi %30-92 arasında geniş bir spektrumda yer alsada, spesifitesi %90'ın üzerindedir.^[23,24] En önemli avantajları ucuz, noninvaziv ve hızlı yapılmasıdır. Duyarlılığını arttırmak amacıyla slatyların rehidrasyonu önerilse de, bu özgüllüğünü kısıtlamaktadır. Test ardışık olarak üç defa uygulanır ve bunlardan ikisinin pozitif olması GGKT'nin pozitif olarak kabul edilmesini sağlar. C vitamini, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve bazı yiyecekler (brokoli gibi) yanlış pozitifliğe yol açtığı için testten iki gün öncesinden itibaren kısıtlanmalıdır. GGKT pozitif olan tüm hastalara kolonoskopi uygulanmalıdır.

A.2.2. Fleksible Sigmoidoskopi (FS)

FS'nin kolon kanseri taramasındaki etkinliğine dair bir çalışma olmasa da, sol kolon kanserlerinin tanısındaki sensitivitesi %91.7, spesifitesi %85 olarak saptanmıştır.^[3] Gerek rijit ve gerekse fleksible sigmoidoskopinin ulaştıkları bölgedeki kanserlerin sıklığını ve buna bağlı mortaliteyi azalttıkları izlenmiştir. Perforasyon ve kanama gibi riskler seyrek olarak gözlenir. Ancak sedasyon gerektirmemesi, kolonda-

ki tüm polip ve kanserlerin %50-60'ını saptaması nedeniyle önerilen tüm tarama protokollerinde yer almaktadır.

A.2.3. GGKT + FS

FS'nin rektosigmoid ve sol kolondaki tümörleri taramada etkinliğine GGKT'nin geriye kalan kolondaki kanserleri araştırmadaki kabul edilebilir sensitivitesi eklenerek yapılan bu kombinasyon genellikle tavsiye edilen, ACS tarafında ise tercih edilen sistemdir.^[5,6] GGKT'nin pozitif bulunması kolonoskopik incelemeyi gerektirir. Bu yöntemle tüm kolon malignensilerinin %76'sını ortaya koymak mümkündür.^[25]

A.2.4. Çift Kontrastlı Baryum Enema (ÇKBE)

ÇKBE 1 cm'den büyük lezyonların %70-90'nını, 1 cm'den küçük lezyonların ise %50-80'nini gösterebilir. Kolonoskopik incelemeye oranla daha az riskli ve hasta konforunu daha az etkileyen bir yöntem olmasına karşın uygulamasında radyasyon verildiği unutulmamalıdır. Üstelik polipektomi yapılamaması, terapötik özellikleri de olan sigmoidoskopi ve kolonoskopiye oranla bir dezavantaj getirir. Tarama programlarındaki etkinliğini araştıran geniş kapsamlı bir çalışma olmamasına karşın kolonoskopinin ÇKBE'ya üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.^[26] Kolonoskopinin mümkün olmadığı hastalar haricinde günümüzde pek tercih edilmemektedir.

A.2.5. Kolonoskopi

Kolonoskopi tüm kolon lezyonlarının %95'ini gösteren günümüzdeki en etkili tarama aracıdır. Amaçları tüm kolonun görülmesi, malign ve olası malign tüm lezyonların ortaya konulup, örneklenmesi veya ortadan kaldırılması ve mukozal anormalliklerin biyopsilenerek tanı konulmasıdır. ABD'de uygulanan "Ulusal Polip Çalışması"nda kolonoskopik tarama yapılanlarda kolorektal kanser ölümlerinde %76-93 azalma olduğu ortaya konmuştur.^[27] 2885 hastayı içeren bir başka çalışmada ise kolonoskopi 306 hastada bulunan tüm neoplastik lezyonları (24'ü kanser) izlemeyi başarmıştır.^[28] Kolonoskopi halen kolorektal kanser taramasında altın standart olarak önerilmektedir.^[3,7]

B. Kolorektal Kanserde Tedavi Sonrası Takip

Kolorektal kanserin birincil tedavi şekli cerrahidir. Bu tedavi modalitesi bazı durumlarda kemoterapi

ve/veya radyoterapi ile kombine edilir. Hastaların bu ilk tedavileri sırasında veya sonrasında iki temel sorun ciddi mortalite ve morbidite nedenidir: Yerel nüks ve uzak metastaz.

Küratif bir rezeksiyondan sonra kolon kanserlerinin %4-18'inde, rektum tümörlerinin ise %3-32'sinde yerel nüks izlenir.^[29] Bu tekrarlamaların ancak %20-30'u yeniden rezeke edilebilir sınırlardadır ve dahası bu hastalarda beş yıllık sağkalım, hastalığın tanı aşamasındaki evresinden bağımsız olarak sadece %10-15'tir.^[30,31] Tüm bunlara ek olarak pelvik tekrarlamalar başta olmak üzere tüm nüksler ağrı, ürolojik sorunlar, fistüller gibi ciddi morbidite nedenleridir.^[31] Hastaların ameliyat sonrası takiplerinin bir sağkalım avantajı getireceğine dair çalışmalar değişik sonuçlar ortaya koysa da, randomize ileriye dönük çalışmaları inceleyen bir meta-analiz, uygun takip programlarıyla sağkalımın 3.6 kat, nüksleri tekrar küratif olarak rezeke edebilme şansının ise 2.5 kat arttığı gösterilmiştir.^[32] Tümörün tekrarlaması zamanla ilintilidir; şöyle ki: tüm nükslerin %80'i ilk iki; %90'undan fazlası ise ilk dört yılda oluşur.^[33,34]

Uzak (özellikle karaciğerdeki) metastazlar kolorektal kansere ikincil ölümlerin en başta gelen nedenidir. Tümörün baştaki evresine bağlı olarak karaciğer metastazları hastaların 20-70'inde, akciğer metastazları ise %10-20'sinde ortaya çıkar.^[35] Çıkarılmayan uzak metastazlardan sonra beş yıllık sürvi %0-5 iken, bu oran rezeke edilen izole karaciğer ve akciğer metastazlarından sonra %25-30'dur.^[35] Bu nedenle kolorektal cerrahi sonrasında hastaların uzak metastaz için bir takip programına alınmaları yararlı olabilir.

Hastaların ameliyat sonrası takipleri yukarıda açıklandığı gibi potansiyel olarak tedavi edilebilir yerel tekrarlamaların ve uzak metastazların erken fark edilmesini sağlamanın yanısıra, ilk tedavinin etkinliğinin ölçülmesi ve metakron veya yeni kanserlerin de saptanmasına yardımcı olur.^[36] Bu nedenle belirli bir takip prosedürünün uygulanması konusunda bir konsensüs sağlanmış olsa da, bu yöntemin ayrıntıları konusu henüz belirginleşmemiştir. 1990'lı yılların başında uygulanan anketlerde kolorektal cerrahların bile belirli bir takip programı konusunda görüş birliğinde olmadıkları göze çarptıktan sonra, 1994'te sunulan non-randomize 3000'den fazla hastayı içeren ilk meta-analizde yoğun izlemlerin basit takip yöntemlerine oranla daha fazla

asemptomatik nüksü saptadığı ortaya konulmuş, ancak bir sağkalım avantajı gösterilememiştir.^[35,37] Ancak bu çalışmanın alt gruplarında karsino embriyogenik antijen'in (CEA) kendi başına %9'luk bir sağkalım avantajı sağladığı ortaya konulmuştur.^[37] Öte yandan yoğun izleme alınan her hasta için maliyet 800\$ artmıştır.^[38] Daha sonra yapılan randomize çalışmalarda da yoğun takip tekniğinin nüksü ortalama dokuz ay önce ve asemptomatik aşamada gösterdiği, ancak bu avantajın sağkalıma yansımadağı ortaya konulmuştur.^[39,40]

B.1. Ameliyat Sonrası Takipte Kullanılan Yöntemler

Küratif amaçla ameliyat edilen kolorektal kanserli hastaların takiplerinin temel olarak iki amacı vardır: Nüks veya metastazları henüz rezektabl iken tanımak ve sağkalımı yükseltmek. Bu amacı gerçekleştirmek için genellikle basit tetkikler yeterli olmaktadır. Ancak bazı testlerin pozitif gelmesi daha ileri tetkikleri gerektirebilir. Burada kullanılan bazı yöntemler açıklanmaktadır.

B.1.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Hekimler ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayeneden elde edilecek bilgileri asla küçük görmemelidir. Yapılan bir çalışmada nüks görülen 48 hastadan 41'inde bazı semptom ve bulguların bulunduğu saptanmıştır.^[41] Fiziksel inceleme içerisinde özellikle rektal tuşe, lenf nodlarının palpasyonla incelenmesi ve kadın hastalarda bimanuel pelvik muayene mutlaka uygulanmalıdır.

B.1.2. Laboratuvar Tetkikleri

Kolorektal kanserde karaciğer tüm metastazların yaklaşık %50'sinin bulunduğu organdır. Yapılan bir çalışma karaciğer metastazlarının %77'sinde alkalen fosfatazın yükseldiğini ortaya koymuştur.^[42] Ancak metastazı olmayan hastaların da %34'ünde alkalen fosfataz yükselmektedir. Düşük spesifiklik nedeniyle bu testin tarama amacıyla kullanılması mümkün değildir.

Tümör belirteçleri keşfedildikleri ilk günden bu yana birçok açıdan tartışma odakları olmuşlardır. CEA tümör ilintili onkofetal bir glikoproteindir ve bu antijenin biyolojik işlevleri belirsizdir. Tekrarlanan CEA seviyeleri; tümör hacmi, antitümör tedaviye cevap ve cerrahi rezeksiyon sonrasında artık veya tekrarlayan tümör dokusunun varlığıyla yüksek dü-

zeyde ilişkilidir.^[33] Küratif bir rezeksiyon sonrasında 4-8 haftada CEA seviyeleri normale düşer. Bu gerçekleşmezse yetersiz rezeksiyondan şüphelenilmelidir. Tekrarlayan tümörlerin %70-80'inde CEA artışları görülür. CEA'nın bu durumda spesifikliğı ise %80 civarındadır. Ameliyat öncesi CEA seviyeleri normal olan hastalarda bile bazen tekrarlamalarda CEA artışı görülebilir. Tekrarlanan CEA takipleri ile nüksün anamnez ve fizik muayene ile tanınmasından yaklaşık olarak altı ay önce tanısı mümkün olabilir.^[43] CEA rutin takip protokollerinin hepsinde yer alan bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır.

B.1.3. Endoskopik Muayene

Metakron kanser gelişme riski yüksek olan kolorektal kanser hastalarında kolonoskopi takip sürecinin önemli bir parçasıdır. Bu hastalarda başka yerleşimlerde eşlik eden ikinci bir kanser veya adenomatöz polip bulunma olasılığı sırasıyla %3-5 ve %25'tir.^[33] Bu hastalara ameliyat öncesi endoskopik inceleme uygulanmalıdır. Obstrüksiyon veya perforasyon nedeniyle prezente olan hastalarda ameliyat sonrası ilk 3-6 ayda kolon endoskopik incelemeye tabi tutulmalıdır. Bunlara ek olarak daha önce kolon kanseri nedeniyle tedavi edilen hastalarda ikinci bir kolorektal kanser için riskin arttığı unutulmamalıdır. Her ne kadar nükslerin sadece ufak bir kısmı intralüminal olarak gelişse de, bu durumdaki tekrarlamaların tanınmasında endoskopik muayene en önemli tanı yöntemidir.^[33]

B.1.4. Direkt Grafiler

Direkt grafiler sanıldığından daha fazla yararlıdır. Ayakta direkt batın grafisi nükse ikincil bir obstrüksiyonu, ağrı nedeniyle çekilen kemik grafileri metastazları gösterebilir. Tüm metastazların yaklaşık %10'u akciğerde görülür ve daha önemlisi bunlara yapılan rezeksiyonların sonuçları ümit vericidir. Akciğer grafileri, kolay ve yaygın kullanılıp değerlendirilebilmeleri nedeniyle, küratif tedavi alan kolo-

rektal kanserli hastaların takibinde ilk seçilen yöntem olarak sıkça kullanılmaktadır. Yapılan 47 hastayı içeren küçük bir çalışmada, olguların henüz asemptomatik iken üçünde sadece direkt akciğer grafileriyle metastaz tanısı koymak mümkün olmuştur.^[44]

B.1.5. Kontrast Çalışmalar

Lokal nüks ilk tümörün bulunduğu bölgede ya da yakınlarında olduğu için kontrast çalışmalar anastomozu ve tümör yatağını göstermek için kullanılabilir.

B.1.6. Ultrasonografi

Kullanıcı bağımlı bir yöntem olmasına karşın daha ucuz ve non-invaziv bir teknik olması nedeniyle karaciğer metastazlarını saptamada etkin bir yöntemdir. Karaciğer metastazlarını saptamada ultrasonografinin sensitivitesi %57'dir, üstelik lezyon boyutu 1 cm'in altına düşerse bu oran %20'lerin altına iner.^[33] Endorektal ultrasonografi sfinkter koruyucu ameliyat veya özellikle lokal eksizyon uygulanmış hastalarda lokal nüksü saptamada oldukça etkindir. Benign-malign lezyon ayırımını yapmakta güçlükler olsa da, biyopsi imkanının olması bu şansı artırabilir. Transvajinal ultrasonografi abdomino-perineal rezeksiyon uygulanan hastalarda bile güvenle kullanılabilir.^[33]

B.1.7. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

BT ve MRG yerel nüksün değerlendirilmesinde tercih edilen tekniklerdir ve her ikisinin de duyarlılığı %95'ten daha yüksektir.^[45] Ameliyat sonrası erken dönemde granülasyon dokusu, hemoraji, ödem ve fibrozis nedeniyle yumuşak doku dansitesinde kiteller oluşabilir. Üstelik radyasyona ikincil dansite değişiklikleri, presakral oluşumlar ve rektal duvar kalınlaşmaları görülebilir. Tüm bu olasılıklar BT ve

Tablo III. Önerilen takip protokolü

Takvim	Anamnez/Fizik Muayene	CEA	Kolonoskopi	Diğerleri
Ameliyat öncesi	Uygulanır	Uygulanır	Uygulanır	Bulgu varsa veya evreleme amaçlı
Ameliyat sonrası ilk tetkik	Hastayı her görüşte	1.-2. ay	3. ay*	
İlk 2-5 yıl	Hastayı her görüşte	3 ayda bir	Semptomatikse	Semptomatikse
Daha sonra	Hastayı her görüşte	Yılda bir	2-3 yılda bir	Semptomatikse

*Obstrüksiyon veya kanama nedeniyle ameliyat edilen hastalarda ameliyat öncesi uygulanamamışsa, ameliyat sonrası yapılır. Çekuma kadar ulaşmak mümkün olamamışsa, ameliyat öncesi veya sonrası 3. ayda çift kontrast kolon grafisi çekilir.

MRG'nin spesifikliğini azaltsa da, ameliyat öncesi görüntüler veya aralıklı olarak çekilen görüntülerin birbirleriyle kıyaslanmaları karışıklık olasılığını azaltabilir. Her iki tekniğin karaciğer metastazlarını saptamadaki sensitivitesi %78-90 arasındadır.^[46]

Özetle; uygun bir takip protokolünün amaçları tümörün tekrarlamalarını (lokal nüks, uzak metastaz, metakron hastalık ve ikincil kanser) henüz çıkarılabilir durumdayken saptamak ve sağkalımı arttırmaktır. Lokal nükslerin çoğu ilk iki yılda gerçekleştiği için bu döneme yoğunlaşmak daha uygun olabilir. Üzerinde konsensüs sağlanmış böyle bir takip protokolü olmamakla birlikte, daha yoğun izlemlerin basit takip protokollerine sağkalım açısından bir üstünlüğü saptanmamış olduğundan Tablo III'te sunulan uygulama kabul edilebilir ve bizim ekibimizde de uygulanan izlem takvimidir.^[47] Seçilmiş hastalarda yukarıda açıklanan diğer görüntüleme yöntemleri önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
- Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):943-57.
- Agency for Health Care Policy and Research. Colorectal Cancer Screening. Technical review 1; 1998, Rockville, MD, AHCPR publication No. 98-0033.
- NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13(5A):152-79.
- Weiss EG. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *Dis Colon Rect* 2001;44:1229-1235.
- Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 2000;95(4):868-77.
- Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119(3):837-53.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331(25):1669-74.
- Woolf CM. A genetic study of carcinoma of the large intestine. *Am J Hum Genet* 1958;10(1):42-7.
- Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(1):65-79.
- Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334(2):82-7.
- Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1730-6; discussion 1737-40.
- Burt RW, Jacoby RF. Polyposis syndromes. In: Yamada T, editor. *Textbook of gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 1995-2022.
- Giardiello FM. Genetic testing in hereditary colorectal cancer. *JAMA* 1997;278(15):1278-81.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453-6.
- Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer* 1996;78(6):1149-67.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81(2):214-8.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36(11):801-18.
- Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(15):1114-25.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326(10):653-7.
- Wahrendorf J, Robra BP, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. *Eur J Cancer Prev* 1993;2(3):221-7.
- Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1440-8.
- Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126(10):811-22.
- Lieberman DA, Weiss DG; Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345(8):555-60.
- Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after

- polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342(24):1766-72.
27. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977-81.
 28. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343(3):162-8.
 29. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994;81(1):7-19.
 30. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):15-24.
 31. Wong R, Thomas G, Cummings B, Froud P, Shelley W, Withers RH, et al. The role of radiotherapy in the management of pelvic recurrence of rectal cancer. *Can J Oncol* 1996;6 Suppl 1:39-47.
 32. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthonie G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1116-26.
 33. Longo WE, Johnson FE. The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):1091-108.
 34. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995 ;38(6):619-26.
 35. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002;82(5):1075-90, x-xi.
 36. Macintosh EL, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Colorectal carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, editors. *Cancer patient follow-up*. 1st ed. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1997. p. 118-31.
 37. Mascagni D, Corbellini L, Urciuoli P, Di Matteo G. Endoluminal ultrasound for early detection of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76(11):1176-80.
 38. Virgo KS, Wade TP, Longo WE, Coplin MA, Vernava AM, Johnson FE. Surveillance after curative colon cancer resection: practice patterns of surgical subspecialists. *Ann Surg Oncol* 1995;2(6):472-82.
 39. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84(5):666-9.
 40. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130(10):1062-7.
 41. Beart RW Jr, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo Clin Proc* 1983;58(6):361-3.
 42. Baden H, Andersen B, Augustenborg G, Hanel HK. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in liver metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133(5):769-73.
 43. McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37(9):875-81.
 44. Graffner H, Hultberg B, Johansson B, Moller T, Petersson BG. Detection of recurrent cancer of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 1985;28(2):156-9.
 45. Moss AA, Thoeni RF, Schnyder P, Margulis AR. Value of computed tomography in the detection and staging of recurrent rectal carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 1981;5(6):870-4.
 46. Ward BA, Miller DL, Frank JA, Dwyer AJ, Simmons JT, Chang R, et al. Prospective evaluation of hepatic imaging studies in the detection of colorectal metastases: correlation with surgical findings. *Surgery* 1989;105(2 Pt 1):180-7.
 47. Steele Jr GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Zuidema GD, Condon RE, editors. *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders Com; 1996. p. 124-39.