



## **TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU**

### **KANSER DAİRE BAŞKANLIĞI**

### **DEĞERLENDİRME RAPORLARI**

**KONU: KOLOREKTAL KANSER TARAMALARI**

**ALT KONU: TARAMA PROGRAMLARI**

## **1.GİRİŞ**

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (1). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (2). Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır (3,4). KRK tanısı hastaların sadece % 40’ında erken evrede (lokalize hastalık evresi) konulmaktadır. KRK’deki prognoz ise tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir. Semptomsuz hastada kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Tarama sonucu prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Yapılan çalışmalar tarama ve izlemin KRK mortalitesini azalttığını göstermiştir (3,4,5). Başarılı bir tarama programı için hekimlerin bu konudaki farkındalığı, riski belirlemesi, kılavuzlara uygun öneriler yapması, erken tanı koyması, en kısa sürede tedaviye yönlendirmesi ve hastanın takibini yapması çok önemlidir (5).

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans**

KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir (5). Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (1). En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa’da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika’da düşük oranlar vardır (6). Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel

maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmetedir (7). Sporadik KRK için yaşı en büyük risk faktörüdür. 40 yaşı altında KRK nadirken, 40-50 yaşıtan sonra insidans artmaya başlamaktadır (5). KRK vakalarının % 90'ı 50 yaşı üzerinde iken; 80 yaşı üzerinde bu oran erkekler için % 10'a, bayanlar için % 15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir (8).

### **3.KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ**

Çevresel ve genetik faktörler KRK'nin gelişme olasılığını artırmaktadır (9). En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da, KRK'lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur (10). Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının % 5'ten azını oluşturur (11).

#### **3.1.Tarama Önerilerini Etkileyebilen Risk Faktörleri**

Ailede ailesel kolon kanseri öyküsü, ailede veya kişide adenom veya KRK tanısı olması veya kişide inflamatuvar bağırsak hastalığı olması tarama önerilerini değiştirebilmektedir (12).

##### **3.1.1.Ailede veya Kişide Adenom/KRK Öyküsü**

Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olanlarda, ileride KRK gelişme riski artmıştır. Tek odak KRK rezeksiyonu yapılan hastalarda operasyon sonrası beş yılda metakron primer kanser gelişme yüzdesi 1,5-3 arasındadır (13). Villöz/tübülovillöz polip (özellikle de çok sayıdaysa) öyküsü ve 1 cm'nin üzerinde adenomatöz polip KRK riskini artırır. Çok sayıda izole, 1 cm'nin altında tübüler adenomun ise risk artışı yapmadığı bilinmektedir (14). Aile öyküsü genetik yatkınlık yapan sendromlar haricinde de önemli bir risk faktörüdür. Bir

tane birinci derece yakınında KRK öyküsü bulunması halinde, kişide genel popülasyona göre KRK gelişme yüzdesi 1,7 kat artış göstermektedir. Bu oran iki tane birinci derece yakınında öykü bulunması veya tanı yaşının 55 yaşın altında olması durumunda daha fazla artmaktadır (15). Ailede 1 cm'nin üzerinde adenom veya villöz/tübülovillöz adenom öyküsü olması halinde, ailede KRK öyküsü varmış gibi risk artışı olur (13).

### **3.1.2.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı**

Ülseratif kolitle kolonik neoplazi arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu ilişki hastalığın şiddeti ve süresi ile de doğru orantılıdır. Pankolit, riski genel popülasyona göre 5-15 kat artırır. Sol taraflı hastalık üç kat rölatif riskle ilişkiliyken, tek başına proktit olanlarda anlamlı bir risk artışı görülmemiştir (16). 10-20 yıllık inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan kişiler için KRK insidansı yıllık % 0,5 civarındadır. Bundan sonraki yıllar için bu oran % 1'dir. Çoğu kaynağa göre ise ülseratif kolitle primer sklerozan kolanjitin eş zamanlı oluşu bu riski artırmaktadır (17). Bazı kaynaklar da psödopolipleri, özellikle de büyük ve kompleks olanların bulunuşunu KRK için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirir (18). Ayrıca hastalık aktifliği ile displazi ve kanser riski arasında da bir ilişki vardır (19). Az sayıda kaynak bulunmasına rağmen Crohn hastalığına bağlı pankolitle kolon malignitesi arasında da rölatif bir risk artışı ilişkisi vardır (20). Bu hastalıklarda oluşan sistemik inflamasyon da KRK için bir risk faktörü olabilir. Bir kontrollü çalışmada düşük riskli hastalarda artmış C-reaktif protein düzeyinin KRK riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür (21). Fakat bu ilişki bazı araştırmacılar tarafından bulunmamıştır (22).

### **3.2.Tarama Önerilerini Deęiřtirmeyen Risk Faktörleri:**

Çevresel faktörlerden ve yaşam tarzı değişikliklerinden KRK ile ilişkisi az olan veya ilişkisi tam belli olmayan birçok faktör vardır. Bu ilişkiler gözlemsel çalışmalarla gösterilse de nedensel ispatlanmış tam bir ilişki yoktur (12).

Çoğu kanıt DM'nin KRK'de artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir (23). Toplam 2.593.935 vaka içeren 15 çalışmadan (altı vaka-kontrol, dokuz kohort) oluşan bir meta-analizde KRK riskinin diabetiklerde, diabeti olmayanlara göre % 30 civarında fazla olduğu görülmüştür (24). Kolesistektomiyle sağ kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmektedir. Kolesistektomi sonrası 33 yıl takip edilen 278,460 hastada sağ kolon tümörlerinde topluma göre hafif bir artış görülmüştür (1,16 kat). Birçok meta-analiz bu ilişkiyi sağ kolon tümörleri arasında kurar (25). Alkol kullanımıyla KRK risk artışı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (26). Obezitenin KRK gelişme riskini 1,5 kat artırdığı iki geniş prospektif kohort çalışmasında ortaya konulmuştur (27,28). Obezite aynı zamanda KRK mortalite oranını da artırmaktadır (29). Koroner arter hastalığı da KRK için bir risk faktörüdür (30). Bu ilişkide altta yatan neden açık olarak görülme de, hastalıkların ortak risk faktörlerini paylaşmaları risk artışının nedeni olabilir(12). Sigara içimi hem KRK için artmış riskle hem de KRK'den ölüme ilişkilendirilmiştir. Sigara içimi ayrıca adenomatöz polip ve yüksek riskli polip (büyük ve displazik özellikte) gelişimi için de risk faktörüdür(31). Geniş mesane operasyonları sonrası üreterokolik anastomozlarda da, üreter ağzına yakın bölgede neoplazi gelişim riski artmıştır(32). Çok sayıda kaynak uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin artmış KRK riskiyle, özellikle de sol kolon tümörüyle ilişkili olduğunu

göstermektedir(33). Kafein tüketimiyle KRK riski arasındaki bağlantı net değildir. Ailesel olmayan BRCA gen mutasyonlarıyla kolon kanseri bağlantısı net değildir. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında kolon kanseri riskinin yaklaşık iki kat arttığı bilinmektedir(34). Geniş veritabanlı bir çalışmada prostat kanseri için radyoterapi görmeyen, rektal kanserle bağlantılı olduğu görülmüştür (35). Bazı yayınlar HIV pozitif hastalarda kolorektal neoplazi riskinin arttığını göstermiştir.

#### **4.KOLOREKTAL KANSER TARANMALI MI?**

Kolorektal kanser erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kolorektal kanser’de erken teşhis, mortalite, morbidite azalmasının yanında; tedavi maliyetlerini de düşürecektir. Kolorektal kanseri erken evrede teşhis etmenin yolu ise hastalığı asemptomatik evrede tarama programları ile yakalamaktır. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında kolorektal kanser’den ölümlerin önlenmesi tedavilerin uygulanabilmesi için erken teşhis önemlidir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir.

##### **4.1.Kolorektal Kanserde Tarama Stratejileri**

KRK tarama önerisinde etkinlik, duyarlılık, yalancı pozitiflik, güvenilirlik, maliyet-etkinlik ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir (37). Amerika Birleşik Devletleri Dernekler Federasyonu Görev Gücü (MSTF) ve Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Kolu (USPSTF)’nin 2008’de oluşturduğu iki büyük rehberde de farklı tarama önerileri bulunmaktadır (38). Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) de farklı bir rehber yayınlamıştır (39). Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS), ACS-MSTF ve Amerikan Radyoloji Okulu (ACR)’nin rehberleri birleştirilerek 2008’de bir rehber yayınlanmıştır (40). 2001’de üzerinde görüş birliğine varılmış olan rehberdeki

beş tarama testine (GGK testi, sigmoidoskopi, GGK+sigmoidoskopi, çift kontrast baryumlu enema ve kolonoskopi) BTK ve fekal DNA taraması da eklenmiştir. ACS-MSTF 2008 rehberleri KRK'nin erken evrede taranmasıyla (GGK); adenom saptanması ve bu sayede kanseri önleme taramasını (çift kontrast baryumlu enema, BTK, kolonoskopi, sigmoidoskopi) birbirinden ayırmışlardır. Rehberler klinisyenlere, hastanın bu iki sınıf test hakkında bilgilenmelerine yardımcı olmalarını ve sonrasında seçimin hastaya yaptırılmasını önermektedir. Hastaya, taramada asıl amacın erken tanıdansa, kanseri önlemek olduğu vurgulanmalıdır (37).

#### **4.2. Avrupa'da Kolorektal Kanser Taraması Konusundaki Konsey Tavsiyesi**

Kolorektal kanser (KRK) Avrupa'da kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenidir. KRK taramasından kaynaklanan, potansiyel zararı, gereksiz anksiyete ve morbidite oluşturulmaması tarama programlarının en önemli konusudur. KRK taramasında yarar elde edebilmek için kalite işlemindeki her adımın en uygun şartlarda olması gerekir. Bu durum hedef kitlenin davet, tarama testi performansı ve gerekirse tanısal çalışma yapılarak tespit edilen lezyonların tanımlanmasını içerir.

Tarama ağırlıklı olarak sağlıklı insanlar üzerinde gerçekleştirilir; bu nedenle kanser tarama programlarında insanların yarar ve zarar arasında uygun bir dengeyi korumak için gerekli kapsamlı kalite güvencesi de sağlanmalıdır. Avrupa Birliği (AB) tarafından önerilen primer tarama testi, endoskopik tarama yöntemlerinin kullanımının artmasına rağmen 50-74 yaşları arasındaki erkek ve kadınlar için gaitada gizli kan testidir (GGK). AB kalite güvencesi rehberinin amacı; kolorektal kanser tarama programlarının özellikle ortalama risk nüfus taraması için geliştirildiği ve yüksek riskli bireylerin yüksek riskli protokoller için sevk edilmesi gerekliliğini sağlamaktır.

## 5.KOLOREKTAL KANSER TARAMALARINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

### 5.1.Kolorektal Kanser Taramasındaki Testler

#### 5.1.1.Gaitada Gizli Kan Testleri

Gaitada gizli kan testinin (GGK) testinin bazı dezavantajları vardır. GGK testi genelde kanama yapmayan poliplerin taranmasında iyi bir seçenek değildir. Testin yüksek dereceli poliplerden çok kansere karşı duyarlılığı daha fazladır. Ayrıca GGK testi pozitif çıkarsa yalancı pozitif sonuçları değerlendirmek gerekmektedir (41).

#### **5.1.1a.Guaiac Tabanlı Gaitada Gizli Kan Testi:**

Gaitadaki hemoglobinin varlığı peroksidaz reaksiyonu ile ortaya çıkar (41). Tek bir test KRK taramasında yeterli değildir (42). Tarama her testte iki örneğin bulunduğu üç ardışık testle yapılmalıdır (43). Guaiac tabanlı gaitada gizli kan testinin Hemokult, Hemokult 2, Hemokult SENSE (HS) ve Hemokult R gibi çeşitleri vardır. HS, KRK için Hemokult 2'den daha duyarlı, daha az özgüldür (44). HS'nin KRK'deki duyarlılığı % 64-80 iken, (45) Hemokult 2'nin % 25-38'dir. HS'nin özgüllüğü % 87-90 iken; Hemokult 2'ninki % 98-99'dur (46). Yıllık taramaya uyumdaki endişeler yüzünden 2008 rehberleri kanser için duyarlılığı % 50'den az olan testleri taramada önermemektedir (47). Bu yüzden ancak daha duyarlı olan HS testi taramada önerilmektedir (48). European Journal of Cancer (2012) yayınlanmış olan ve Anne Kershenbaum ve ark. yaptığı bir çalışmada Hemaoccult Sensa kullanılmış ve 382.463 hastada yapılmış olan GGK testinde % 4.2 (+) lik bir oran bulunmuştur. Bu oran başka hiçbir merkezde tekrar edilememiştir. Bu testlerin pozitiflik oranları % 15-25'ler seviyesindedir. Bu yüzden toplum tabanlı taramalarda yüksek ve gereksiz kolonoskopi ihtiyacı gerektirmesinden ötürü önerilmemektedirler (36).



### **5.1.1.b.Gaitada Gizli Kan Taramasında İmmünokimyasal Testler**

Sadece insan hemoglobini taradıkları için diğer GGK testlerine göre daha özgündür (41). Bu testler niteliksel (normal, anormal) ve niceliksel olmak üzere ikiye ayrılır. İmmünokimyasal testin duyarlılığı, örneğin işlenmesindeki gecikmeyle (hemoglobinin parçalanmasıyla) düşmektedir (49). Bu testlerin pozitiflik oranları % 5-7 arasında değişmektedir. İmmünokimyasal test diğer GGK testlerine göre daha pahalıdır, fakat yanlış pozitiflik oranı daha az olduğu için daha az kolonoskopi gerektirmesinden dolayı maliyet etkinliğinde diğerlerinin önüne geçmektedirler (41). 2011 yılında yayınlanmış olan bir makalede Janneke A. ve ark kolonoskopi altyapısı sınırlı olan ülkelerde kolonoskopi sayısı ihtiyacını nasıl azaltabiliriz cevabını aramışlardır ve GGK pozitifliğini hangi testle düşürebileceklerini araştırmışlardır. Eğer kolonoskopi sayısı yeterli ise en az 50ng/ml'lik hemoglobin ölçümünü, değilse en az 200ng/ml'lik hemoglobin ölçümünü önermektedirler. Bu değerleride ancak immunolojik kantitatif testlerle sağlayabileceklerini ifade etmişlerdir. Dolayısıyla immunolojik kantitatif testin faydası kolonoskopi cihazının görece az olduğu ülkelerde kolonoskopi ihtiyacını daha da azaltmak amacıyla hemoglobin ölçüm seviyesini daha yükseğe çekmektir. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) önerdiği sınır 50ng/dl'dir. Lezyon sensitivitesi arasında da her iki hemoglobin düzeyi arasında anlamlı bir fark olmadığı yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir.

### **5.1.3.Fekal DNA Testi:**

Ticari olarak satılan DNA gaita kitleri, DNA paneli içermektedir. KRK ile ilişkili tüm genetik anormallikler DNA testine dahil edilemediği için yanlış negatifliği vardır. Tek bir testin KRK için duyarlılığı % 62-100, yüksek derece adenom için % 27-82, özgüllüğü de % 82-100'dür (50). Bu test pahalıdır (51). Tarama aralıkları tam belli değildir, şu andaki pratikte beş yıl arayla test tekrarlanmaktadır (41).

#### **5.1.4.Çift Kontrast Baryumlu Enema (ÇKBE)**

Bu tetkikte bağırsak mukozası baryumla sıvanır, rektal kateterle kolona hava verilir ve floroskopi altında çok sayıda grafi çekilir. Hastalarda tetkik öncesi bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Sedasyon genellikle yapılmaz. Hastalar işlem sırasında kramp tarzı ağrılar hissedebilirler, fakat işlem sonrasında işe dönebilmektedirler (41). ÇKBE 1 cm'den büyük adenomların yarısını ve tüm poliplerin % 39'unu saptayabilmektedir (52). Retrospektif çalışmalar ÇKBE'nin KRK'nin % 15-22'sini kaçırdığını göstermektedir (53). Anormal bulgu varlığında kolonoskopiyle biyopsi veya eksizyona gidilmelidir. Yalancı pozitiflik kalmış gaita içeriğinden, havadan veya diğer mukozal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. ÇKBE'nin avantajları arasında tüm kolonun muayene edilmesi ve komplikasyon açısından daha güvenli bir yöntem olması sayılabilir (41).

#### **5.1.5.Sigmoidoskopi**

60 cm'lik fleksible sigmoidoskopi splenik fleksuraya ulaşabilmektedir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerden sonra hastaya kolonoskopi yapıldığında, % 20 hastada ek neoplazmlar bulunabilmektedir. Sadece proksimalde tümörü olan vakalar sigmoidoskopi taramasında atlanabilmektedir (54). Hasta hazırlığı kolonoskopi ve BT kolonografi için yapılanla kıyaslandığında daha kolaydır. İşlem sedasyon gerektirmeden yapılabilir. En önemli komplikasyon perforasyondur. Sigmoidoskopideki perforasyon oranı % 0.08'dir (54). Küçük adenomlar sigmoidoskopide alınabilirken, 1 cm'den büyük adenomlar sigmoidoskopi sonrası yapılan kolonoskopide alınırlar (41). Teknik zorluklarla

ilişkili olarak özellikle kadınlarda ve yaşlılarda sigmoidoskopinin yeterli derinliğe ulaşması engellenebilmektedir (55). Avrupa Birliği kalite kriterince artık taramalarda önerilmemektedirler.

### **5.1.6.Kolonoskopi**

Kolonik mukozanın direk görülmesi, biyopsi olanağı, polip ve lokal tümörlerin çıkarılmasına olanak sağlaması ile diğer testlere göre avantajlıdır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji kolonoskopiyi ulaşılabilirliğinin olduğu yerlerde tercih edilen tarama testi olarak belirtmektedir (56). Kolonoskopi ile, sigmoidoskopi ile kaçırılacak proksimal lezyonlar yakalanabilmektedir (57). Kolonoskopi ile taramanın sigmoidoskopi ile taramaya göre riski daha fazladır (54). Perforasyon ve major kanama gibi major komplikasyonların oranı % 0.1'dir (58). Eşlik eden hastalıklar, artmış yaş, polipektomi ve az deneyimli endoskopist perforasyon riskini artırmaktadır (58). Kolonoskopi tetkiki pahalıdır. Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmektedir. Hasta kolonoskopi sonrası günlük aktivitelerine dönememekte, bir kişi eşliğinde eve gidişi sağlanmaktadır (59). Yılda gerçekleştirilen işlemlerin sayısı, kaliteli ve güvenilir bir ölçü olmamasına rağmen becerilerin korunması ve etkili performansın izlenmesi esastır. Bu nedenle önerilen bir kolorektal kanser tarama programına katılan her endoskopistin yılda en az 300 işlem gerçekleştirmesi Avrupa Birliği tarafından kalite standartı olarak belirlenmiştir. Ayrıca kolonoskopinin tamamlanmasının bir kanıtı olarak çekum intubasyonun önemi olduğundan işlem fotoğraflarının alınması da önemli bir kalite kriteri olarak belirtilmiştir.

#### **5.1.6.a.Kolonoskopik İşlem İçin Avrupa Birliği Standartları**

- ✓ Sedasyon;
- ✓ Sedasyon sonrası hastaların izlemi
- ✓ Antibiyotik profilaksisi

- ✓ Antikoagülan takibi
- ✓ Kolon temizliği
- ✓ Kolorektal anormallikleri endoskopik değerlendirilmesi;
- ✓ Lezyonların endoskopik çıkarılması (hem yüksek hem de düşük risk);
- ✓ Yüksek riskli lezyonların işaretlenmesi;
- ✓ Ayrıca yüksek riskli lezyonların yönetimi ve ekipman.

#### **5.1.6.b.Endoskopik Raporlama İçin Minimum Gereksinimler**

- ✓ Lezyonun elde edildiđi prosedür belirlenmesi
- ✓ Hasta / istemci bilgileri
- ✓ Endoskopi tipi (FS veya KS)
- ✓ Ekip (endoskopist ve yardımcı personel)
- ✓ Prosedürün amacı
- ✓ Birincil tarama
- ✓ İlk tarama veya sonraki tarama
- ✓ Geçen birincil tarama prosedürü aralığı (varsa)
- ✓ Yukarıda geçen endoskopik muayene aralığı

#### **5.1.6.c.Anormal Bulguların Değerlendirilmesi**

- ✓ Pozitif tarama testi sonrası
- ✓ Pozitif semptomatik testinden sonra

#### **5.1.6.d.Anormal Bulgular Tekrar Değerlendirilmesi İçin**

- ✓ Gözetim
- ✓ Geçen endoskopik prosedür ve prosedürün tipi aralığı
- ✓ Hazırlama, insüflasyon ve sedasyon
- ✓ Bağırsak temizliği rejimi
- ✓ Insüflasyon gaz (hava veya CO2)

- ✓ Anestezi ve kullanılan maddelerin tipi
- ✓ Çeküm sonu görüntülenmesi
- ✓ Entübasyon süresi (prosedürün başında zaman, çekuma sonu görülme zamanı)
- ✓ Eksik inceleme nedenleri belirlenmelidir.

### **5.1.7.Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK)**

BTK'de çok sayıda ince kesit tomografi çekimleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. BTK için hastalar kolonoskopideki gibi bağırsak temizliği yapmaktadır. Bunun nedeni yanlış pozitifliklerin önüne geçebilmektir (41). Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmemektedir ve hastalar çıkışta işlerine dönebilmektedir. İntravenöz kateter işlem sırasında takılabilmektedir, bununla glukagon gibi bağırsağın düz kaslarını gevşeten ilaçlar verilebilmektedir. Rektuma yerleştirilen kataterle hava veya karbondioksit verilebilmektedir. Görüntüler nefes tutma sırasında alınmaktadır (41). BTK'deki uygulamalar içinde oral kontrast verilmesi, karbondioksitle bağırsağın açılması, multidedektör-ince kesitli BT tarayıcılar kullanılması, iki ve üç boyutlu polip araması yapılması sayılabilir. BTK özel eğitilmiş kişilerce yorumlanmalıdır (60).

### **5.1.8.Kapsül Endoskopi**

Bu testte bir kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki ufak kamera bulunmaktadır. Bu kameralar kolonu geçerken görüntü almaktadır. Bu teknikte bağırsağın çok iyi temizlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir (61). Bir prospektif çalışmada bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 84 bulunmuştur (61).

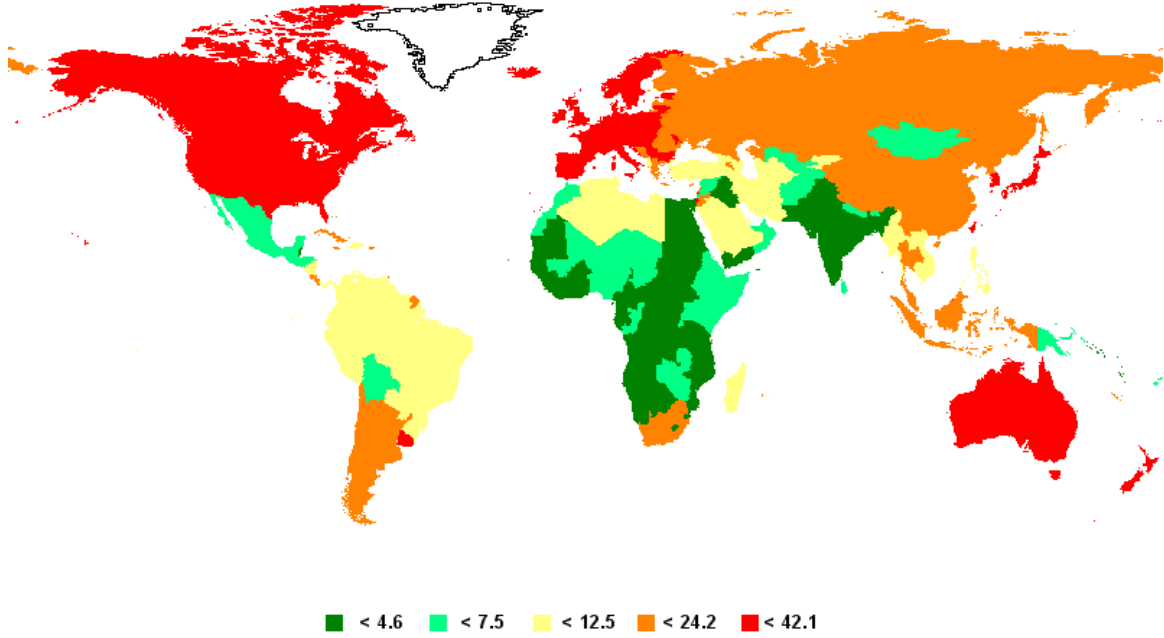
## **6.AMERİKAN ULUSAL KAPSAMLI KANSER AĞI ÖNERİSİ (NCCN)**

NCCN bir panelle KRK tarama rehberlerini Ocak 2010'da düzenlemiştir (62). Ulaşılabilir olma durumunda 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık GGK testi veya 5 yılda bir sigmoidoskopi ± yıllık GGK testi tarama önerileri arasındadır. ÇKBE'nin sadece kolonoskopi yapılamadığında ve BTK veya GGK ile tarama düşünülmediğinde yapılması önerilmiştir (53).

## **7.DÜNYADA KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ**

KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir (8). Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (1). En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da düşük oranlar vardır (9). Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmektedir (10). Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır (8). KRK vakalarının % 90'ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için % 10'a, bayanlar için % 15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir(11).

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000  
Colorectum: both sexes, all ages



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 14.11.2012

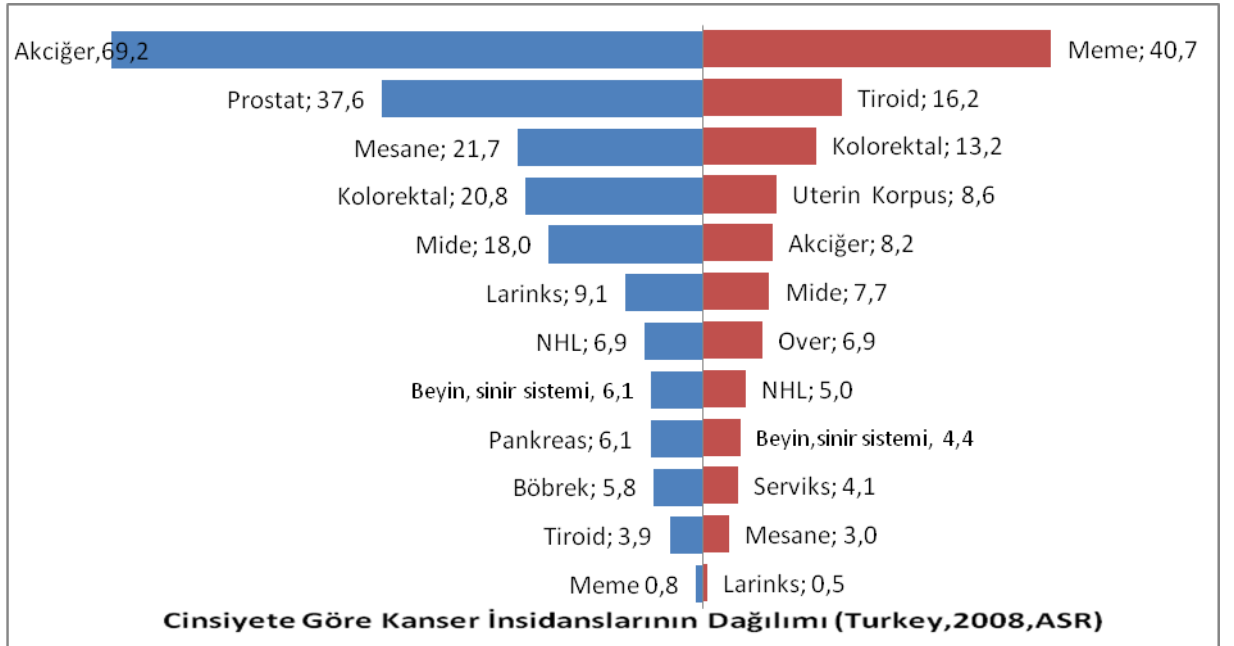
Şekil. 1 Dünya genelinde yaşa standardize kolorektal kanser hızı (ASR-YSH100000'de)

## 8.TÜRKİYE' DE KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE KOLOREKTAL KANSER TARAMASINDA MEVCUT DURUM

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında oniki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (2). Şu anda kolorektal taramaların kapsama oranı %20-30 arasındadır ve ülkemizde teşhis edilen olguların yarısından çoğu ileri evrededir. Kolorektal taramaların olumlu sonuçlarına ulaşmak için en az %70 oranında bir kapsama oranı sağlanmalıdır.

Türkiye’deki kanser insidansı

Şekil 2. Türkiye’deki kanser insidansı





## 9.KOLOREKTAL KANSER TARAMA PROGRAMLARI DÜNYA ÖRNEKLERİ

ÜLKE	MODALİTE TEST	YAŞ GRUBU	TARAMA HIZ
<b>Kanada(M)</b>	İki Yılda Bir GGK	50-74	% 18 (2008)
<b>İsrail</b>	Yıllık GGK	50-74	% 14 (2008)
<b>Japonya</b>	Yıllık GGK	≥ 40 yıl	% 17 (2002)
<b>Kore</b>	Yıllık GGK	≥ 50 yıl	% 21 (2008)
<b>Avustralya</b>	İki Yılda Bir GGK	55 veya 65. doğum günü. K	% 38 (2010)
<b>Hırvatistan</b>	İki Yılda Bir GGK	50-74	% 20 (2010)
<b>İngiltere</b>	İki Yılda Bir GGK	50-75	% 54 (2007)
<b>Finlandiya</b>	<b>İki Yılda Bir GGK</b>	<b>60-69</b>	<b>% 71 (2009)</b>
<b>Fransa</b>	İki Yılda Bir GGK	50-74	% 34 (2011)
<b>İtalya</b>	<b>İki Yılda Bir GGK,FS</b>	<b>50-69</b>	<b>% 48 (2008)</b>
<b>İskoçya</b>	<b>İki Yılda Bir GGK</b>	<b>50-74</b>	<b>% 54 (2010)</b>
<b>İspanya</b>	İki Yılda Bir GGK	50-69	%34 (2007)
<b>Çek Cumhuriyeti</b>	Yıllık GGK veya CS	> 55	% 20 (2008)
<b>Almanya</b>	<b>Yıllık GGK</b>	<b>50-74</b>	<b>19%, KS:% 3-4(2009)</b>
<b>Letonya</b>	Yıllık GGK		% 8 (2010)
<b>Polonya</b>	Periyodik KOLONOSKOPİ	50-66	(2000-06), <% 2
<b>ABD</b>	<b>Yıllık GGK</b>	<b>51-75</b>	<b>% 80 (2010)</b>

## **10.ÜLKEMİZDEKİ KOLOREKTAL TARAMA ULUSAL PROGRAMI**

### **10.1.Kolorektal Kanser Tarama Yöntemi**

Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem iki yılda bir uygulanacak Gaitada Gizli Kan Testi (GGK) ve 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi yöntemleri ile yapılacak olan taramadır. Gaitada Gizli Kan Testi; Poliklonal veya monoklonal antikolar kullanarak gaitada hemoglobin varlığını gösterebilmeli ve testlerde kullanılan antijenler sadece insan hemoglobinine hassas olmalı, gıdalarla alınabilecek hayvan kaynaklı hemoglobinlerle reaksiyona girmemeli ve bu şekilde yalancı pozitif sonuçlara yol açmamalıdır.

### **10.2.Hedef Popülasyon, Taramanın Başlangıç ve Bitiş Yaşları, Tarama Sıklığı**

Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı taramadır. Taranacak popülasyon, davet yöntemleriyle bir yıllık intervallerle tekrarlanmalı ve son iki testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir.

### **10.3.Özel Durumlar**

#### **Yüksek Riskli ve Çok Yüksek Riskli Olgu Gruplarında**

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır. Yukarıda ifade edilen genel durumlar dışında tarama ve izlem prosedürleri olguyu takip eden kliniklerce belirlenecektir.

### **10.4.Yer**

Bu çalışmalar Toplum Sağlığı Merkezleri, Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimlerinin Entegrasyonu ile birlikte yürütülebilir. Bu kuruluşlar sonuçları, Sağlık Bakanlığı THSK Kanseri Dairesi Başkanlığına gönderilmek üzere, Halk Sağlığı Müdürlüklerine periyodik olarak her ay bildirmelidirler. Halk Sağlığı müdürlüğünde Toplum Tabanlı Tarama çalışmalarının koordinasyonundan, toplu kayıt ve izleminden İl Kanseri Kontrol Koordinatörünün sorumluluğunda İl Kanseri Kontrol Birimi sorumludur.

## **10.5.Malzemenin Temini**

Tarama için gerekli olan malzemeler Sağlık Bakanlığı THSK Kanser Dairesi Başkanlığınca hazırlanacak teknik şartnamelere göre Halk Sağlık Müdürlükleri kanalı ile temin edilmeli ve ilgili merkezlere tutanak karşılığı dağıtılmalıdır.

### **10.5.1GGK Testinin Dağıtılması**

Toplum Sağlığı Merkezleri, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimliklerinde görevli pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından davet edilen bireylere kolorektal kanserlerle ilgili genel eğitim verilir. Daha sonra ücretsiz GGK kitinin uygulanması ile ilgili kişilere birebir demonstrasyon eğitimi verildikten sonra, yeni kit, bilgilendirme (uygulama) broşürü ile teslim edilir ve kişi bilgileri Kolorektal Kanser Tarama Veri Tabanına işlenir.

### **10.6.GGK Testinin Yapılması**

Toplum Sağlığı Merkezleri, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimliklerinde görevli pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından ücretsiz dağıtılan GGK kiti kişi tarafından evinde uygulandıktan sonra sadece kit içindeki test kaseti verilen merkeze geri getirilir.

### **10.7.GGK Testinin Değerlendirilmesi**

Değerlendirme, kitleri dağıtan Aile hekimleri ve merkezlerdeki pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından yapılır ve veri tabanına işlenir. Kit içerisindeki değerlendirme kasetini getiren kişi, sonuç ve bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilir, gerekli yönlendirmeler yapılır.

#### **10.7.1.GGK Testi (-) Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim**

Normal sonuç, test örneğinde kan bulunmadığı anlamına gelir. Çoğu kez (her 100 kişiden yaklaşık 98'inde) sonuç normal çıkmaktadır. Bu kişilerden bazıları, daha önceki sonuç belirsiz çıktığı için testi tekrarlamış olanlardır. Normal sonuç kolorektal kanser olmadığını veya ileride asla olmayacağını garantilemez, bu nedenle kolorektal kanser belirtileri ile ilgili bilgiler tekrarlanarak, kişiye yeniden kolorektal kanser bilgilendirme broşürü verilir ve 2 yıl sonra tekrar

davet edileceği ve kolorektal kanseri taraması yaptıırma imkanının tanınacağı söylenir.

### **10.7.2.GGK Testi (+) Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim**

Anormal sonuç, dışkıda kan bulunmuş olduğunu gösterir - kanser tanısı değildir, ancak kolonoskopi yaptırılması gerektiği anlamına gelir. Anormal sonucun nedeni kolorektal kanserden çok, poliplerdeki kanama olabilir. Hemoroid (basur) gibi başka hastalıklardan kaynaklanmış olması da mümkündür. Sonuç anormal çıkarsa, tedavi gerektiren bir sorun olup olmadığını belirlemek için kalın bağırsağın (kolonun) daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesini (kolonoskopi) görüşmek üzere, Devlet Hastaneleri, Eğitim Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastanelerinde gastroenteroloji, genel cerrahi veya gastro cerrahisi servislerine yönlendirilmesi gerekir. Test yapılan her 100 kişiden yaklaşık ikisinde sonuç anormal çıkmaktadır.

### **10.7.3.GGK Testi Belirsiz Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim**

Belirsiz sonuç, gaitada gizli kan (GGK) testi için aldığınız örnekte, kan olabileceğine dair belirti görülmemesidir. Belirsiz sonuç kanser olmadığı anlamına gelmez, sadece tekrar test yaptırılması gerektiğini gösterir. Sonuç belirsiz çıkarsa, en fazla iki kere daha gaitada gizli kan (GGK) testi yapmanız istenir. Bu gereklidir, çünkü polipler ve kanserler sürekli kanama yapmazlar ve dışkıda kan olup olmadığını saptanması önemlidir. Her 100 kişiden yaklaşık dördünde sonuç belirsiz çıkmaktadır. Daha sonra testi tekrarlayanların çoğunda normal sonuç alınmaktadır.

### **10.7.4.Devlet Hastaneleri, Eğitim Hastaneleri ve Üniversiteler**

Bu konu ile ilgili standartlar Devlet,Eğitim ve Üniversite Hastanelerine bildirilmeli, eğitim ve halkın bilgilendirilmesi faaliyetlerinde işbirliği içinde olunmalı, ileri tedavi gereken hastaların sevki sonrası tedavilerinin planlanması ve sonrasında geri bildirimlerin zamanında ve eksiksiz verilmesi sağlanmalıdır.

### 10.7.5.Tanıtım

Taramanın tanıtılması, halkın bilgilendirilmesi ve talep oluşturulabilmesi için yazılı ve görsel basın başta olmak üzere kampanyalar düzenlenmeli, Türkiye'de sevilen sanatçılardan da yararlanılarak spot filmler çekilmeli bu filmlerin uygun saatlerde yayınlanması sağlanmalıdır.

## 11.KOLOREKTAL KANSER TARAMA MALİYET ETKİNLİK

Ülkemizdeki ulusal tarama standartları gereğince altyapı ve olanaklar göz önüne alındığında ideal yöntem iki yılda bir uygulanacak Gaitada Gizli Kan Testi (GGK) ve 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi yöntemleri ile yapılacak olan taramadır. Bu taramaların maliyet hesaplamaları yapıldığında:

**Kolorektal Kanser Hedef Nufus (50-69 Yaş ): 12.000.000**

GGT %10 Pozitiflik Yıllık Sayı 600.000

GGT Test Maliyeti  $6.000.000 * 1 = 6.000.000$  TL

Kolonoskopi Maliyeti  $600.000 * 118$  TL = 70.800.000 TL

Kolonoskopi 51-61 Yaş  $1.200.000 * 118 = 141.600.000$  TL

Polip -Adenom (% 50)  $300.000 * 52 = 15.600.000$ tl

Muayene  $600.000 * 45$  TL = 27.000.000 TL

Parazitoz(%45)  $270.000 * 5 = 1.350.000$  TL

### Ek Olarak Yakalanacak Kanser Vakası Maliyeti

Erken Evre %40  $1200 * 10.000 = 12.000.000$  TL

İleri Evre % 60  $1800 * 45.000 = 81.000.000$

Torakoabdominal Ct  $600 * 80$  TL = 48.000 TL

Toplam maliyet : 355.398.000 TL olmaktadır.

	<b>2013 (TL)</b>	<b>2014(TL)</b>	<b>2015(TL)</b>	<b>2016(TL)</b>	<b>2017(TL)</b>
Taramanın Maliyeti	355.398.000	355.398.000	355.398.000	355.398.000	355.398.000
Tarama Programı ile Tedavinin Maliyeti	727.398.000	676.398.000	562.923.000	520.673.000	463.618.000
Mevcut Durumda Harcama Miktarı	465.000.000	534.750.000	587.000.000	617.585.000	623.810.000
Programın Mali Sonucu	-262.398.000	-141.648.000	24.077.000	96.912.000	160.192.000

Kolorektal kanser tarama programının yıllık maliyeti ve 5 yıllık tarama projeksiyonu incelendiğinde bu programın üçüncü yıldan itibaren kanser harcamalarında pozitif denge oluşturduğunu ve bu şekilde maliyet etkin olduğu görülmektedir. Ülkemiz verileri incelendiğinde; GGK testi için yalancı (+)'lik oranının; zaten sınırlı kapasiteli kolonoskopi altyapısı nedeniyle düşük olması tercih sebebi olacaktır. Bu sebeple GGK immunolojik testlerden kullanılması gerekmektedir. Ülkemiz koşulları, coğrafi konum, taranacak hedef nüfus sayısı, kolonoskopi ve kolonoskopi yapacak hekim altyapısı incelendiğinde; kullanım kolaylığı, maliyet, hem hasta hemde sağlık personelinin uyumu göz önüne alındığında GGK testi için seçilecek test modelinin immunolojik test olması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

## **SONUÇ**

Kolorektal kanser önlenmesinde ve tedavisinde erken teşhis önemli olup, tarama programlarının kolorektal kanser morbidite ve mortalitesine olumlu katkısı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle asemptomatik hastalar hangi risk düzeyinde olursa olsun kolorektal kanser yönünden taranmalıdır. Toplum, tarama testlerinin erken teşhise olanak sağladığı, KRK morbidite ve mortalite oranlarını düşürdüğü konusunda bilgilendirilmelidir. Ailesinde KRK öyküsü olanlar başta olmak üzere, tüm toplum semptomsuz dönemde tarama testlerini yaptırmak konusunda teşvik edilmelidir.

Tüm dünyada normal popülasyonda ve risk gruplarında tarama yöntemleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bizimde kendi verilerimiz ışığında değerlendirdiğimizde kolorektal kanserlerin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir.

Tüm bu bilimsel veriler ışığında ülkemizde hem maliyet etkinlik hem de istenmeyen yan etkiler açısından ; Avrupa Birliği (AB) tarafından da önerilen

primer tarama testi olan gaitada gizli kan testi'nin (GGK) ÷lkemiz için uygun bir tarama testi olduğunu, yanlış pozitiflik sonuçları ortadan kaldırmak ve daha az kolonoskopik tetkike ihtiyaç duyulmasını sağlamak için de immunolojik gaitada gizli kan testinin kullanılmasını, 51 ve 61 yağ grubundaki t÷m erkek ve kadın popülasyonuna da gaitada gizli kan sonucunun ne olduğuna bakılmaksızın 10 yılda bir kolonoskopi uygulanması gerektiğini önermekteyiz.



## KAYNAKLAR

1-) Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. Colorectal cancer screening, 2007; vol. 21, 6: 1031.

2-) Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı, [www.kanser.gov.tr](http://www.kanser.gov.tr).

3-) Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.

4-) Dolar E, editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-408.

5-) Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1990; 113:373.

6-) Parkin DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:33.

7-) Ashktorab H, Nouraiie M, Hosseinkhah F. A 50-year review of colorectal cancer in African Americans: implications for prevention and treatment. Dig Dis Sci 2009; 54:1985.

8-) Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer 2010; 116:544.

9-) Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138:2029.

10-) Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108:433.

11-) Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.

12-) Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors and protective factors. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

13-) Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82.

14-) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.

15-) Molecular genetics of colorectal cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

16-) Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.

17-) Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331.

18-) Velayos FS, Loftus EV, Jr, Jess T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941.

19-) Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451.

20-) Gillen CD, Walmsley RS, Prior P. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35:1590.

21-) Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004; 291:585.

22-) Zhang SM, Buring JE, Lee IM. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med* 2005; 142:425.

23-) He J, Stram DO, Kolonel LN. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010; 103:120.

24-) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679.

25-) Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105:130.

26-) Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1:59.

27-) Pedersen A, Johansen C, Grønbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52:861.

28-) Shimizu N, Nagata C, Shimizu H. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003; 88:1038.

29-) Ye W, Romelsjö A, Augustsson K. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. Br J Cancer 2003; 88:1044.

30-) Chan AO, Jim MH, Lam KF. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. JAMA 2007; 298:1412.

31-) Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134:388.

32-) Stewart, M, Macrae, FA, Williams, CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. Br J Surg 1982; 69:414.

33-) Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. Cancer Res 2010; 70:2406.

34-) Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1358.

35-) Baxter NN, Tepper JE, Durham SB. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology 2005; 128:819.

36-) Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

37-) 38-) 39-) 40-)

41-) Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

42-) Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. Ann Intern Med 2005; 142:146.

43-) Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005; 142:86.

44-) Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4:150.

45-) Allison JE, Sakoda LC, Levin TR. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1462.

46-) Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149:638.

47-) Levin B, Lieberman DA, McFarland B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130.

48-) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:627.

49-) Van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125:746.

50-) Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149:441.

51-) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343:162

52-) Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766.

53-) Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3142.

54-) Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230.

55-) Walter LC, de Garmo P, Covinsky KE. Association of older age and female sex with inadequate reach of screening flexible sigmoidoscopy. *Am J Med* 2004; 116:174.

56-) ex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739.

57-) Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343:169.

58-) Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150:849.

59-) Bowel preparation of colonoscopy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

60-) Johnson, CD, Chen, MH, Toledano, AY. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207.

61-) Van Gossum A, Munoz-Navas M, Navas MM. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:264.

62-) Burt RW, Barthel JS, Dunn KB. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:8.