

## KALIN BARSAK KANSERLERİ-POLİPLER TARAMA YÖNTEMLERİ-KORUNMA

### Soru:

Kalın barsak kanserleri günümüzde sıkça konuşulan, çevremizde ne yazık ki sık gördüğümüz kanser türleri arasında yer almaktadır. Dünya da ve Türkiye 'de kalın barsak kanserlerinin rastlanma sıklığı ve önemi nedir ?

### \*Yanıt :

Kalın barsak kanserleri Tıp dilinde kolorektal kanserler olarak isimlendirilmektedir. Kolorektal kanser yaygın görülen,önemli morbidite ( iz bırakıcı,sekel, kalıcı,değişik komplikasyonlara bağlı farklı işlevlerden geri kalama) ve mortalite (ölüme sebebiyet) nedeni olan bir hastalıktır. Dünya geneline baktığımız zaman 6,5 milyarlık dünya nüfusunda her yıl yaklaşık 1 milyon insanın bundan etkilendiği düşünülmektedir. İlk bakışta çok değilmiş gibi bir izlenim söz konusu olabilir. Bu hastalığın önlenabilir bir hastalık olduğunu düşünecek olursak gastroenteroloji biliminin bugün geldiği gelişim sürecinde her yıl oluşacak 1 milyon yeni vakanın % 70-90 'nın önlenilebileceği veya kanser ortaya çıksa bile çok erken safhada yakalanarak kişinin mortalitesine veya morbiditesine sebep olmaktan çok uzak bir sağlık sorunu olarak tutabileceğimizi dikkate almamız gerekir.

Her yıl ortaya çıkan bu 1 milyon yeni vakanın ve geriden gelen vakaların 500.000 kadarının da her yıl ölüme sebep olduğunu belirtmemiz gerekiyor. Bu ölüme sebebiyet sürecinde olguların yaşamda kalmaları ve günlük aktivitelerini sürdürebilmeleri yani yaşam kalitelerini koruyabilmeleri için yapılan harcamalar ile tahmini maliyet ise son derece yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Kanser gelişimini önlemek veya erken yakalamak için yapılacak harcamalar ise daha az oranda olmasından ziyade kişileri yaşamda tutmak söz konusu olduğu için bu aşamada toplumun bilinçlenmesinin ne denli önem taşıdığını anlayabiliriz.

### Soru:

Kalın barsak kanserleri yani sizlerin tanımlaması ile kolorektal kanserlerin günümüzde sık karşılaştığını sürekli olarak duyuyor izliyoruz. Bu kanser türü sıklıkla hangi yaş grubunu daha çok ilgilendiriyor. Bu konuda bilgi verebilir misiniz ?

### Yanıt:

40 yaşının özellikle 50 yaşın üzerinde kolorektal kanser(KRK) sıklıkla izlenir. 40 yaş altında 14-15 yaşından itibaren KRK olgularına rastlanılır. Bu olgular tüm KRK olgularının %3-5 kısmını oluştururlar. Geride kalan büyük çoğunluk ise 40 'lı yaşlardan sonra karşımıza çıkarlar.

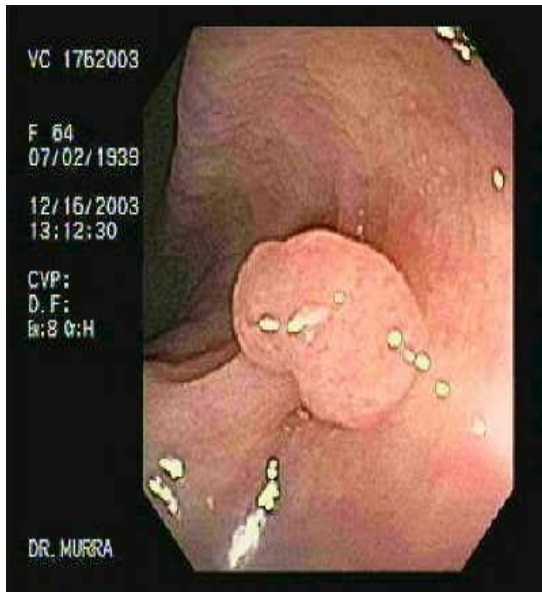
### Soru:

KRK'in kalın barsak poliplerinden çıktığı bilgisi yaygın olarak bilinmektedir. Polipler nedir?

### Yanıt:

Polip bilindiği gibi kalın barsak örtüsünün kalın barsağın içine doğru değişik boyutlarda çıkını yapımasıdır. Bu çıkıntılar 1-2 mm lik boyutta olabileceği gibi 5-6 cm gibi büyük boyutlara ulaşabilir. Bu yapıların adenomatöz olanlarının kanserleşme oranı %5-20 arasında değişim gösterir. Bir polbin oluşması 40'lı yaşlardan itibaren giderek artış gösterir,70'li yaşlara gelindiğinde %50 kişide polip ile karşılaşmaktadır ABD'de 50 yaşın üstündeki yaş grubunda %40 dolayında polip bulunduğu bildirilmektedir. Bunların ortalama %5'ininkansere dönüştüğü bilinmektedir. ABD 'de yılda 130.000 dolayında yeni kolon kanseri olgusu bildirilmektedir. Bu oranlara yakın kolon kanseri rastlanma sıklığının Türkiye'de de olduğunu düşünürsek yurdumuzda ki yıllık yeni vaka oranı 30-40.000 arasında düşünülebilir. Bu nedenle Türkiye için kolon kanseri büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Rektumda saplı polipler



### Tubulovillöz adenom (Polip)



**Soru:**

Polipler kanserleşme süreleri konusunda bilgimiz var mıdır?

**Yanıt:**

Bir polbin oluşup kanserleşme sürecinin 2-3 yıllık bir süreç aldığı bilinmektedir. Poliplerin kanserleşme sürecinde içlerinde veya yüzeylelerinde başlayan değişiklikler ile kanser dokusu belirmeye başlar. Kanser dokusu kontrolü kaybetmiş ve aşırı çoğalan hücreler topluluğudur. Bu yapı giderek kalın barsak örtüsünü ve katlarına da ilerler ve bu bölgede kanamalar, yaralar iel oluşan bir doku oluşturur. Bu süreç daha da ilerlediğinde kan ve lenf yolları ile karaciğer, akciğer gibi doku ve organlara giden aşırı çoğalma eğilimindeki hücreler buralarda yerleşerek çoğalmalarını sürdürürler.

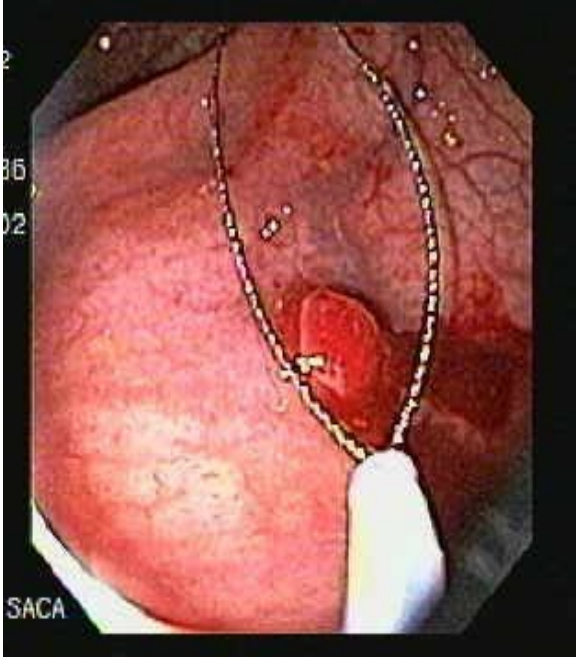
**Soru:**

Polipler hangi belirtiler ile ortaya çıkarlar?

**Yanıt:**

Sorunun can alıcı noktası burasıdır desek hata yapmamış oluruz. Bu oluşumların büyük çoğunluğu semptom (yakınma) oluşturmazlar. Sessiz olarak gelişir, ancak kanserleşmeye yakın olarak daha çok belirtiler oluştururlar. Kanserleşmeden önce makattan kanama, makattan dışarı çıkma, büyük hacimlere ulaşarak, barsak alışkanlığında değişiklik, kabızlık veya ishale sebep olma , barsağı tıkama gibi belirtiler oluştururlar ise tetkik edilirlerse farkına varılırlar. Polipektomi (polibin kesilmesi) ile uzaklaştırılırlar ise kanser ortadan kaldırılır. Kanser önlenbilir. Buradaki esas sorun poliplerin nasıl olup erkenden belirlenebilecekleri ve uzaklaştırılmaları için polipektomi işleminin uygulanabileceğidir.

Polipektomi:



### Soru:

Bahsedilen yakınmalar söz konusu değil ise hiç belirtisi olmayan bireylerde polip aranmalı mıdır?

### Yanıt:

Toplumda polibin sıklığının yaş ile giderek arttığını biliyoruz. Bu nedenle polip taraması yapılacak grupların, yaş gruplarının iyi belirlenmesi gerekecektir.

Tüm toplumun taranması mümkün olmadığından kolorektal kanser açısından bireylerin risk faktörleri ve kolorektal kanser gelişim risk gruplarının belirlenmesi gereklidir. Risk faktörlerine göre tarama ve izleme yöntemleri geliştirilmelidir.

Kolorektal kanserlerde risk ayrımı için bazı sorular belirlenebilir;

- 1) Kişinin kendisinde daha önceden belirlenen kolon kanseri ya da adenomatöz polip öyküsü var mı?
- 2) Erkek ve kadında kolon kanserine yatkınlık yaratacak bir hastalık (İBH-inflamatuvar barsak hastalığı-ülseratif kolit-Crohn hastalığı-,akromegali, kolesitektomi vb.) mevcut mudur?
- 3) Aile bireylerinde kanser ya da adenomatöz polibi olan var mı? Varsa; Ailede kaç kişide var? Birinci derecede akrabalarda mı? Kanser ya da polibe ilk kaç yaşında tanı konuldu?

Eğer üç sorunun tümüne de hasta 'hayır' cevabını vermişse ortalama riskli kabul edilir. Hasta bunlardan birine 'evet' cevabını vermişse risk yüksektir ve daha ileri incelemeler gerekir.

RİSK GRUPLARI:

- Sıradan bireyin risk grubu
- Düşük risk grubu
- Orta derecede risk grubu
- Yüksek risk grubu

#### 1-SIRADAN BİREYİN RİSK GRUBU

50 yaş üzerindeki adenomatöz polip, inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit ,Crohn hastalığı) öyküsü olmayan ve aile hikayesi bulunmayan kişileri kapsamaktadır.

Toplumdaki her bireyin genel olarak riski bu grubu oluşturur (3,4,5,6).

#### 2-DÜŞÜK RİSK GRUBU

50 yaş üzerindeki herhangi bir semptomu bulunmayan, adenomatöz polip veya inflamatuvar barsak hastalığı hikayesi bulunmayan, bir ebeveyn veya kardeşinde 60 yaş üzeri kolon polipi veya kanseri saptanan kişileri kapsamaktadır (3,4,5,6,7).

#### 3-ORTA DERECEDE RİSK GRUBU

Kendisinde adenomatöz polip veya kolon kanseri öyküsü olan, ailesinde birinci derece akrabalarından birinde 60 yaşından önce adenomatöz polip veya kolon kanseri öyküsü olan, ailesinde bir veya daha fazla bireyde herhangi bir yaşta adenomatöz polip veya kolon kanseri öyküsü olan, daha öncesinde meme, endometrium veya over kanseri hikayesi olan kişileri kapsamaktadır(3,4,5,6,7).

#### 4-YÜKSEK RİSK GRUBU

Uzun zamandır inflamatuvar barsak hastalığı bulunan, Familial Adenomatöz Poliposis coli öyküsü olan ve Herediter Non Poliposis Kolorektal kanser öyküsü bulunan kişileri kapsamaktadır (3,4,5,6,7,8).

#### Soru:

Kolorektal kanser olgusunu tarama yöntemleri nelerdir?

#### Yanıt:

Kolorektal kanseri tarama programları Asya,Avrupa ve Kuzey Amerika'da uygulanmaktadır. Çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunan bir çok tarama metodu mevcuttur. Kolorektal kanser taramalarında kullanılan yöntemler şunlardır;

- FOBT:gaitada gizli kan testi
- FIT: İmmunokimyasal yöntem ile bakılan dışkıda gizli kan testi
- Fekal DNA testi
- Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon Grafisi
- Fleksibl Sigmoidoskopi
- Kolonoskopi
- BT Kolonografi (SANAL KOLONOSKOPI)
- MR Kolonografi
- Kapsül Endoskopi

#### Soru:

Gaitada gizli kan testi nedir?

**Yanıt:**

### **FOBT:Gaitada Gizli Kan Testi (GGK)**

GGK tetkiki; Guaiac bazlı yöntem, immunokimyasal yöntem ve florometrik kantitatif analiz yöntemleri ile yapılabilir. Ardışık 3 test yapılması gerekir. Yanlış pozitif sonuçları önlemek amacıyla guaiac bazlı test kullanılırken diyetel faktörlere dikkat edilmesi gerekmektedir. Kırmızı et tüketiminden ve peroksidaz aktivitesi olan yiyeceklerden (turp, şalgam vb.) 3 gün süreyle uzak durulmalıdır (9,10) . Ayrıca C vitamini, non steroid antiinflamatuvar ilaç, aspirin alımı da en az 2 gün kesilmelidir.

**Soru:**

Gaitada gizli kan testi pozitif olursa ne anlam ifade eder?

**Yanıt:**

Testin pozitif sonuçlanması için gaitada en az 2 ml kan bulunması gerekmektedir. Testin kolorektal kanser taramalarındaki yalancı negatiflik oranı %50 'dir. Bu oran şu anlama gelmektedir. KRK olsa bile her 2 vakanın biri gaitada gizli kan testi ile incelenmesinde gözden kaçmaktadır.

Bu nedenle kolorektal kanser taramasındaki sensitivitesi (duyarlılık) %13-64 çok düşüktür. Bunun yanı sıra spesifitesi (özgünlük) %91-95 yüksek orandadır. (11,12,13). Guaiac bazlı yöntem ile bakılan GGK dayalı tarama programlarının etkili olabilmesi için yılda bir veya iki kere test yapılması gerekir. Bu nedenlerle günümüzde tarama testi olarak önerilmesi mümkün değildir. Maliyetinin düşük olması nedeni ile halen tarama testi olarak öneren ülkeler, merkezler,doktorlar bulunmaktadır. Akılcı olmayan ve yalancı negatifliği çok yüksek olan bu yöntem kullanıldığında tanısı atlanan olgunun bir yıl sonra tekrar bu yöntemle bakıldığını düşünecek olursak kanserin ilerlemesi ve tedavi edilemez devrede karşımıza çıkması söz konusu olacaktır.

Guaiac bazlı yöntem ile bakılan GGK testi 10 yıllık bir sürede kolon kanseri ile ilgili mortaliteyi azalttığı tesbit edilen ilk tarama testidir (11,14). Hollanda'da yapılan 4 randomize kontrollü çalışmada GGK taraması, tarama yapılmayan durumla karşılaştırılmış, Tahmin edilen kolon kanserleri ile ilgili mortalitede %13 ile %33 gibi **düşük oranda** arasında azalma olduğu saptanmıştır (11). 18 yıldan daha uzun süren Minnesota çalışmasında yıllık GGK testi taraması ile kolon kanserlerine bağlı ölümlerde %21 düşüş saptanmıştır.(9) Bu oranın 2 yıllık taramalar yapılan Avrupa çalışması ile de uyumlu olduğu görülmüştür (14,15). Yapıldıkları dönemlerde kısmi bir yarar sağlayan GGKT 'ni bugün halen uygulayan Avrupa ülkesi hemen hemen kalmamıştır.

GGK tetkikinin avantajları kolay yapılabilinmesi, ucuz olması ve non-invaziv (kolonoskopi gibi girişimler ile yapılmayan teknikler ) olmasıdır. Dezavantajları ise yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranının yüksek olması,

Sensitivitesinin (duyarlılığının ) düşük olması, diyetle alınan gıdalardan ve ilaçlardan etkilenmesi, tüm adenom ve kanserlerde kanama olmaması, bazı malign lezyonların ancak son aşamada kanama bulgusu vermesi nedeni ile terminal dönemde testin pozitif olması olarak sıralanabilir.

### **Soru:**

GGK testi daha hassas hale getirilerek yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik sakıncalarından kurtulmak mümkün olmuş mudur ? Gašta ile ilgili geliştirilen başka bir test var mıdır?

### **Yanıt:**

**FIT:** İmmunokimyasal Yöntem ile Bakılan Dışkıda Gizli Kan Testi daha hassas bir yöntem olarak geliştirilmeye çalışılmıştır.

Hemoglobin tespiti için Guaiac testinden daha spesifiktir. Sadece insan Hemoglobinine spesifiktir. Üst Gastrointestinal sistem ya da gıda kaynaklı Hemoglobin sindirime uğradığı için sonuçları etkilememektedir. Diyet kısıtlaması gerektirmez. Tetkik için bir yada iki örnek yeterlidir. Guaiac testinden daha pahalıdır. Aspirin kullananlarda daha doğru sonuç vermektedir. İmmunokimyasal yöntem ile bakılan fekal kan testi Amerika'da ticari olarak bulunmamaktadır. Ancak bazı Avrupa Birliği ülkelerinde ekonomik sebeplerden dolayı kolon kanseri taramasında kullanılmaya çalışılmaktadır (12,16,17). Türkiye 'de bu yöntem kullanılmamaktadır.

Kolorektal kanser saptamada hassasiyeti %66 ile %82 arasında değişmektedir. İlerlemiş adenomu bulma hassasiyeti %27 ile %30 arasında değişmektedir. İlerlemiş adenom saptama hassasiyeti guaiac testi için daha yüksek bulunmuştur (12,16,17). On yıllık bir zamanda FIT taramasıyla kolon kanserleri ile ilgili ölümlerin azaldığına dair randomize kontrollü çalışmalarda herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Yaygın kullanımı söz konusu değildir.

### **Fekal DNA Testi**

geliştirilen ayrı bir testtir. Kolorektal neoplaziden gaitaya karışan DNA analizi esasına dayanmaktadır. Yanlış pozitiflik oranı üst gastrointestinal sistem kaynaklı lezyonlardan dolayı yüksektir. Gaita bakısına dayalı tetkiklerden daha sensitifti (duyarlı)r. Yaklaşık maliyeti 350 dolar civarındadır. Tarama testi olarak çok pahalıdır,pratik bir önemi yoktur.

Fekal DNA testi, dışkıda gizli kan testi ve kolonoskopi taramalarında asemptomatik olan orta risk yetişkin grubunda 2 adet çok merkezli çalışmada karşılaştırılmıştır . Fekal DNA tetkiki ile guaiac bazlı GGK tetkiki 2507 asemptomatik 50 yaşındaki yetişkinlerde karşılaştırılmıştır ve bütün hastalara sonrasında kolonoskopi uygulanmıştır. Fekal DNA testi guaiac bazlı GGK tetkikine göre hem adenomlar hem de kanserler üzerine daha sensitif bulunmuştur. (%52-fekal DNA, %13-guaiac bazlı GGK tetkiki) Ancak her iki test de kolonoskopi ile tespit edilen kolorektal kanserlerin ve ileri evre kolon poliplerin büyük bir kısmını saptayamamıştır.

Fekal DNA testi guaiac bazlı GGK tetkikinden 4 kat daha duyarlı olmasına karşın kolorektal kanser tespit etmede kolonoskopi ile kıyaslandığında duyarlılığı sadece %51 civarındadır. Bu nedenle günümüzde tarama yöntemi olarak önerilmemektedir (18).

**Soru:**

Kalın barsak röntgeni (kolon grafisi) çekilmesi kolon kanserini görüntüleme ne kadar etkindir? Taram yöntemi olarak önemi var mıdır?

**Yanıt:**

Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon grrafisi Rektal yoldan (makattan ) hava ve baryumlu enema verilmesi esasına dayanmaktadır.

En ideal koşullarda çekilen çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi ile kolondaki 1 cm' den küçük poliplerin %50-80'i, 1 cm den büyük poliplerin %70-90'ı, Erken evre kanserlerin %50-80'i saptanabilmektedir (3,5). Ne yazık ki bu rakamlar literatürde bu oranlarda iken Türkiye'de bu oranlara yaklaşmak mümkün olamamaktadır. Kullanılan cihazların yeni olmasına rağmen teknisyenlerin çekerken yeterli özeni göstermemeleri, hava verilmesi işleminin ihmal edilmesi vb faktörler ile çekilen grafilerin duyarlılıkları çok düşük düzeylerde kalmaktadır.

Yapılan bir çalışmada kolonoskopi ile tespit edilen adenomatöz poliplerin ancak %39' unun çift kontrast kolon grafisi ile tespit edilebildiği gösterilmiştir (19).

Tarama yöntemi olarak kullanılmasının kolorektal kanser nedeni ile ölümlerin önlenmesi üzerine etkisini gösteren yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. X ışını maruziyeti, yeterli klinik çalışmanın olmaması,maliyet etkinliği açısından tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir (20).

Tarama yöntemi olarak kullanılmasını sınırlandıran diğer sebep ise bir lezyon tespit edildiğinde kolonoskopi yapılmasınının gerekmesidir.

**Soru:**

Halk arasında bilinen makattan çelik-demir tarzında muayene yöntemi konusunda neler söyleyebilirsiniz?

**Yanıt:**

Sigmoidoskopi denilen yöntemin bu tarzda hastayı son derece rahatsız eden şekli tamamen terk edilmiştir. Birkaç merkezde yapan kişi kaldı ise bu yöntemle bakılan kişiler diğer tetkik gereken hastaların korkmalarına yol açmaktadır.

Fleksibl Sigmoidoskopi denilen eğilip bükülebilen cihazlar bugün için kullanılmaktadır.

Fleksibl sigmoidoskopi ile splenik fleksuraya (karnın sol kaburga altı köşesine kadar) kadar değerlendirme yapılabilir. Kolorektal kanserlerinin yaklaşık olarak %50 kadarı 60 cm'lik Fleksibl Sigmoidoskopi ile erişebilecek bölgede lokalize olurlar (yerleşirler). Yapılan çalışmalarda sdece inen kolondaki kolorektal kanser görülme sıklığının fleksibl sigmoidoskopi taraması ile %60-70 azaldığı gösterilmiştir (21-22).



Özellikle yaşlı kişilerde ve kadınlarda teknik zorluklara bağlı olarak uygun derinliğe ( en az 40 cm) ulaşamayabilir. Daha kolay hazırlık gerektirir, sedasyonsuz işleme olanak verebilir. Komplikasyon olarak perforasyon görülme sıklığı ortalama 1000 işlemde 0.88 gibidir. Kolorektal kanser taramasında en önemli avantajları işlemin rijit sigmoidoskoplara göre daha iyi tolare edilmesi, biyopsi veya polipektomi yapılmasına olanak vermesi, maliyetinin ve komplikasyonun az olmasıdır. Dezavantajları ise sigmoidoskopi ile tüm kolonun taranamaması, yeterli kolon hazırlığı yapılmadığı takdirde lezyonların yaklaşık olarak %50'sinin gözden kaçabilmesi olarak sıralanabilir.

Yapılan çalışmalarda sigmoidoskopi ile herhangi bir lezyon saptanmayan hastaların %2-10'unda kolonun diğer bölümlerinde adenomatöz polip olduğu saptanmıştır. Diğer yandan ise Fleksibl Sigmoidoskopi ile bir veya daha fazla adenomatöz polip saptanan hastaların %30-35'inde proksimal kolon bölümlerinde tam kolonoskopi ile adenomatöz poliplerin saptandığı bildirilmiştir (23).

Atkin ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışma Fleksibl Sigmoidoskopi taramasının ölüm oranını azalttığına dair kanıt gösterilen ilk çalışma olmuştur (24). Yapılan çalışmada taramaya katılan gönüllü asemptomatik (yakınması olmayan) kişiler rastgele 2:1 oranında kontrol grubu (113195 kişi) ve taranan grup (57237 kişi) olarak iki kola ayrılmışlardır. Tarama Guaiac bazlı GGK ve Fleksibl Sigmoidoskopi ile yapılmıştır. Taranan gruptan 40621 kişi (%71) Fleksibl Sigmoidoskopi taramasına katılmıştır. Bunların da %5'inde ileri derecede adenom veya kolorektal kanser saptanmıştır. Tek bir Fleksibl Sigmoidoskopi taramasına tabi tutulan bütün insanlarda kolorektal kanseri rastlanmasında %23 azalma ve kolorektal kanser nedenli ölümlerde %31 azalma gözlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada kolonoskopi ile Fleksibl Sigmoidoskopi ve Guaiac bazlı GGK tetkiki kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Fleksibl Sigmoidoskopi ve Guaiac bazlı GGK tetkiki kombinasyonu kolonda; kolonoskopi ile kolorektal kanser tespit edilenlerin sadece %70'inde kolorektal kanser tespit edilebildiği ortaya konmuştur (25).

Fleksibl Sigmoidoskopi işleminin tarama amacı ile 5 yıllık aralıklarla yapılması önerilmektedir. ASGE (ABD gatroenteroloji endoskopi grubu) (2008)'nin bu konuda önerisi kolonoskopi işlemine alternatif olarak Fleksibl Sigmoidoskopi ve Guaiac bazlı GGK tetkiki kombinasyonudur.

#### **Soru:**

Kolonoskopinin avantajları nelerdir? Uygulanma zorlukları var mıdır?

#### **Yanıt:**

Biyopsi ve polipektomi yapılmasına olanak verdiği ve direkt gözlem yapılabilmesi nedeni ile kolorektal kanser taramasında altın standart olarak WHO (Dünya sağlık teşkilatı ) tarafından kabul edilmektedir. Diğer tetkiklere göre daha pahalıdır, sedasyon ve analjezi (sakinleştirici ve ağrı kesici) gerektirir. Özellikle Amerika Birleşik

Devletleri ve Batı ülkeleri ile Japonya'da tarama amaçlı yaygın biçimde kullanılmaktadır. Amerika Medicare sisteminde gelişmelerden ötürü ön test olmadan kolonoskopi ile tarama yapılan kişilerin sayısı 2008'den beri artmaktadır.(26) 50 yaş üzerindeki hedef kitlenin %60'ına yakın kısmının taramadan geçtiği bildirilmektedir. Kolonoskopi Polonya ve Almanya'da yürürlükte olan bir programın parçası olarak teklif edilmektedir (27,28). Almanya'da kolonoskopi yapılacak kişiler (55 yaş ve üstü erkek ve kadınlar) arasında ortalama yıllık katılım oranı %2.6'dır (29). İtalya'daki bir çalışma fleksibl Sigmoidoskopi ve FIT (İmmunokimyasal yöntem ile bakılan dışkıda gizli kan testi)

ile karşılaştırıldığında kolonoskopi taramasına katılım oranının daha az olduğunu bildirilmiştir. (%27'ye karşı sırasıyla %32 ve %32) (30). Katılım oranlarının karşılaştırılması tabii ki uygulanan testlerin duyarlılıklarının ve poliplerin belirlenmesi konusundaki etkinliklerinin karşılaştırılması anlamına gelmemektedir.

Adenom saptama oranı; kolonoskopi yapan kişi ve hastayla ilgili bazı faktörler de dahil olmak üzere kalite standartlarına bağlıdır (31). Kolonoskopi taramasının Almanya'daki ilk değerlendirmesi adenom bulunma oranını %20, ileri adenom bulunma oranını %6 ve kolorektal kanser bulunma oranını %0.7 olarak gösterdi (28,32) (Sağlıklı bireylerde Yapılan kolonoskopik tarama testlerinde saptanan oranlar bahsedilmektedir). Kolorektal poliplerin gözden kaçırılması oranı polip boyutu 10 mm ve üstü %2, 5-10 mm ise %13, <5 mm ise %25 olarak bildirilmiştir (33).

Kolonoskopi taramasının kolorektal kansere bağlı ölüm oranlarına etkisi hakkında gözlemsel tahminler bulunmamaktadır. İspanya'da yapılan çalışmada kolon kanserine bağlı ölümler yılda iki kere FIT (İmmunokimyasal yöntem ile bakılan dışkıda gizli kan testi) ile kolonoskopi taraması arasında karşılaştırılmaktadır. Sonuçlar 2021 yılında beklenmektedir (34) .

Manitoba'da yapılan bir kohort çalışmasında tüm popülasyonda kolorektal kanser mortalitesi ile kolonoskopi taramaları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Distal kolon kanserleri için mortalitede %47'lik bir azalma saptanmıştır ancak proksimal kolon kanserleri için herhangi bir gerileme olmamıştır.(35) Almanya'da yapılan diğer bir toplum kökenli çalışmada 3287 katılımcı da kolonoskopi uygulanması sonrasında sol taraflı kolorektal kanserlerin insidansında azalma saptanırken sağ kolon kanserlerinin insidansında azalma olmamıştır (36). Özellikle sol kolon kanserleri (ki tüm kolon kanserlerinin %80 -85 'lik bölümü sol ve inen kolon ile rektumda görülür) için yapılan taramalarda mortalitede azalma %70-90 oranında bulunmuştur. Sağ kolon kanseri denilen karaciğer köşesinden kolonun başlangıcı çekuma kadar olan kısmında kolonoskopi yapılması teknik zorluklar içermektedir. Temizlik yetersizliği, hastanın yeterli uyutulmaması gibi zorluklar kolonoskopinin teknik güçlüğüne eklendiğinde bu bölgede mevcut polibi sorunu atlama riski %16-20 'lere kadar ulaşabilir.

Yapılan kohort çalışmalarında kolonoskopi ile birlikte polipektomi yapılmasının beklenen kolorektal kanser saptama oranının %76'dan %90'a çıktığı gösterilmiştir (Bu çok ciddi bir oran olarak belirlenmektedir) (37,38,39)

**Soru:**

Yurt dışında kolonoskopi ile kolon kanseri tarama programlarının uygulanması hangi ülkelerde yapılmaktadır? Feleksibı (kısa) kolonsokopi mi tüm kolonu içeren kolonoskopi mi yapılmalıdır?

### **Yanıt:**

Yukarıda da belirttiğim gibi pek çok gelişmiş ülke bu tarama programlarını kolonoskopik olarak uygulamaya başlamış, bir hayli de mesafe almıştır.

ABD'de Ulusal Polip Çalışması'nda kolonoskopi ile birlikte polipektomi yapılan vakalarda kolorektal kanser insidansında genel popülasyonla karşılaştırıldığında %76 oranında risk azalması tespit edilmiştir. Kolorektal kanser insidansı polipektomi uygulanan vakalarda uygulanmayanlara kıyasla %90 oranında azalmıştır (37). Avrupa'da yapılan kohort çalışmasında 1693 vakaya kolonoskopi yapılmış ve 5 mm üzerindeki tüm polipler çıkarıldığında kolorektal kanser insidansı oranının normal toplumla karşılaştırıldığında 0.34 olduğu tespit edilmiştir (38). Distal kolonda polip olmadan proksimal kolonda ileri evre neoplastik lezyonların (1 cm'den büyük polip, villöz adenom, yüksek displazili polip veya invaziv kanser) olabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. **Bu nedenle fleksibl sigmoidoskopi gibi yalnızca sol kolonu gören kolonoskopik tetkikler yerine tüm kolonun kolonoskopik değerlendirilmesi gerekliliği anlaşılmaktadır.** Distal kolonda adenom olmadan proksimal kolonda kanser tespit edilen vakaların oranı %2 ile %5 arasında değişmektedir (40,41). Dikkat edilmesi gereken noktalardan biriside dünyada kolonoskopi tarama programlarının uygulanması ile mevcut oranlar değişikliğe uğrayacaktır.

Lieberman ve arkadaşları ile Imperiale ve arkadaşları proksimal ileri düzeyli neoplazi saptanan vakaların %50'sinde distal kolonda polip olmadığını göstermişlerdir (40,41). Prospektif çok merkezli bir çalışmada proksimal kolonda lokalize neoplazi tespit edilen 116 vakanın %58.6'sında distal kolonda polip saptanmamıştır (42). Bu kanıtlar kolon kanser taramasında kolonoskopinin sigmoidoskopinin yerine tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kolonoskopi işleminin avantajları tüm kolon mukozasının değerlendirilebilmesi, saptanan lezyonun çıkarılabilmesi, Histopatolojik örnek alınabilmesi, Spesifite ve sensitivitenin yüksek olması olarak sayılabilir. Kolonoskopi işleminin dezavantajları ise kolonoskopinin tam bir bağırsak temizliği gerektirmesi, Sedasyon gerektirmesi, Perforasyon riski (%0.1-0.2), pahalı olması, Neoplastik lezyonların gözden kaçması, Endoskopistin tekniği ve tecrübesi olarak sıralanabilir. Kolonskopinin ABD 'deki ücreti 1000 dolar civarındadır. Türkiye'de ise SGK ücretlendirmesi ise70 olar civarındadır. Bu denli yüksek bir fark olması değişik şekillerde yorumlanabilir. İlk olarak söylenmesi gerek doğal olarak iki ülkenin ekonomik gücü arasındaki fark karşılaştırılmamalıdır. Dikkat edilmesi gereken önemli bir özellik ise günümüzde dünyasındaki her ürün,her hizmet dünya rekabet sistemi içine dahil edilmekte bu şekilde değerlendirilmektedir. Türkiye 'de elektrik, telefon,bilgisayar,telefon,doğalgaz,otomobil,yüyecek,temziliik,giyim ABD 'den ucuz değildir. Bazılarında ise Türkiye daha pahalıdır. Önemli olan hizmetin alımının değeri ölçüsünde değerlendirilmesi gerekliliğidir. Kolonoskopi yapan kişi bunun yasal sorumluluğunu alabilecek gerekli eğitimden geçmiş olmalıdır. Bu konuda Türkiye'de çok ciddi bir sorun sürüp gitmektedir. Cihazı eline alan her kişi işlemi yapabildiğini ileri sürmektedir. Sosyal güvenlik kurumu ise geri ödemelerde bu işlemi yapan

kişilerin gerekli eğitimi görüp görmediklerine dikkat etmemektedir. Bu nedenlerle kolonoskopide teknik olarak ortaya çıkan yetersizlik oranları daha da artmakta ve mevcut patolojiler atlanmakta ve daha geç tanılarının konması riski ortaya çıkmaktadır.

**Soru:**

Sanal kolonoskopi nedir? Tarama konusunda etkinliği ne orandadır? Bu konuda bilgi verebilir misiniz?

**Yanıt:**

Sanal kolonoskopi BT Kolonografi ismi ile de anılmaktadır.

Kolonun yüksek rezolüsyonlu (yüksek görüntü kalitesi) 3 boyutlu tomografik görüntüsü sağlanarak elde edilen bir yöntemdir. Bu prosedürde hasta standart kolon hazırlığı ile hazırlanmakta ve rektal yoldan hastaya hava verilmektedir.

BT kolonografi (sanal kolonoskopi) ve aynı gün kolonoskopinin değerlendirildiği büyük bir tarama çalışmasında 1233 asemptomatik kişileri araştırmış ve hasta başına büyük adenom için (10mm ve üstü) yüksek hassasiyet (%94) ve özgüllük(%96) bulunmuştur. Daha küçük lezyonlar için (6 mm ve üstü) bu değerler düşmüştür (sırasıyla %89 ve %80).(43) On beş kuruluşu ve asemptomatik 2500 kişiyi kapsayan başka bir çalışmada 10 mm ve daha büyük adenom ve kolorektal kanser için hassasiyet %90 ve özgüllük %86 olarak bulunmuştur.(44) BT kolonografinin ileri derecede kanser teşhisindeki verimliliği kolonoskopi ile benzerdir. Sırasıyla oran %3.2 ve %3.4'dür (45). Guaiac bazlı GGK tetkiki, fleksibl sigmoidoskopi, kolonoskopi ve BT kolonografi teknolojilerini kullanan modeller üzerine dayanan yeni bir çalışmada 60-69 yaşları arasındaki bir grup kişilerin masrafları ve sonuçları araştırılmıştır. Bu çalışma neticesinde 10 yılda bir yapılan BT kolonografinin 2 yılda bir yapılan Guaiac bazlı GGK tetkiki kadar ekonomik olabilme potansiyeli olduğunu saptamıştır (46). Bununla beraber BT kolonografinin kolorektal kanser taramasında tercih edilen bir prosedür olarak kabul edilebilmesi için bu sonuçların yeterince güçlü klinik çalışmalarda onaylanması gerekmektedir. En büyük sakınca ise hastalara bu tetkik yapılırken alınan radyasyondur. Radyasyon riski nedeni ile WHO (Dünya Sağlık Teşkilatı) tarafından önerilmemektedir.

BT (bilgisayarlı tomografi) kolonografinin avantajları non invaziv olması, Ekstrakolonik lezyonların tespit edilebilmesi, tüm kolonun görüntülenebilmesi, İnce bir kolonoskopun bile geçmesinin zor olduğu bilinen divertilüozis durumlarında bilgi verilmesi olarak sıralanabilir. Dezavantajları ise standart kolon hazırlığının yapılması, bağırsağa hava verilmesi, 6 mm'den küçük lezyonların sesil adenom veya adenokarsinomların saptanamaması, bulunan lezyonların alınması için sonradan kolonoskopi veya sigmoidoskopi yapılması gerekliliği, radyasyon dozu yüksekliği olarak sıralanabilir.

Teknik yetersizlik, maliyet etkin olmaması ve X-ışını maruziyeti nedeniyle günümüzde bu yöntem kolon kanser tarama yöntemi olarak önerilmemektedir.

**Soru:**

X ışını nedeni ile sanal kolonoskopi Tomografi ile önerilmeyen MR kolonografi yönteminin etkinliği nasıldır?

**Yanıt:**

MR (manyetik rezonans) Kolonografi görüntüleme tekniği de BT kolonografi gibi bütün kolonun görüntülenmesini mümkün kılar. İyonize radyasyon olmaması ve yüksek yumuşak doku kontrastı MR kolonografinin, BT kolonografiye göre tercihini sağlayabilir (47). Yapılan bir çalışmada büyüklüğü 10 mm ve üstü olan polipler için hasta başına hassasiyet ve özgüllük %88 ve %99 olarak saptanmıştır (48). Yapılan başka bir çalışmada sadece kolon kanseri için normal risk taşıyan fakat hastalık belirtileri olmayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda 10 mm ve daha büyük polipler için hassasiyet ve özgüllük %70 ve %100 olarak saptanmıştır (49).

MR kolonografinin avantajları non invaziv olması, radyasyon riskinin olmaması sayılabilir. Fekal işaretleyici kullanan yeni teknikler ile işlem öncesi kolon temizliği gereğini önemli bir biçimde azaltmıştır.(50,51) Dezavantajları ise 6-10 mm altındaki büyüklükteki lezyonları saptayamaması, saptanan lezyonlar için kolonoskopi ihtiyacı olması sayılabilir.

MR kolonografi tetkikinin genel nüfus taranmasında ekonomik olup olmayacağını değerlendirilmesi için araştırmalar yapılması gerekmektedir.

**Soru:**

Teknolojinin gelişimi ile gastroenterolojide kapsül endoskopisinin kullanıma girdiğini biliyor. Kolon kanseri taramasında kullanılmakta mıdır? Etkinliği nedir?

**Yanıt**

Kapsül Endoskopi bağırsak kapsülü yutulabilen ve iki ucunda video kamerası olan bir endoskoptan ibarettir. Kapsül endoskopi Amerika'da uygulanmamaktadır. Ancak Avrupa'da uygulamadadır. Sosyal güvenlik kurumları tarafından ABD ve Avrupa 'da geri ödemesi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek risk taşıyan hastalarda 6 mm ve daha büyük polip bulunmasında hassasiyet ve özgüllük sırasıyla %64 ve %84 olup, ileri derecede adenom bulunmasında %73 ve %79 olarak saptanmıştır (52). Yeni kuşak geliştirilen kapsüllerle hasta başına hassasiyet ve özgüllük ümit vericidir. Bu kapsüller için 6 mm veya daha büyük polipler için hassasiyet ve özgüllük %89 ve %76 olarak saptanmıştır.10 mm veya daha büyük polipler için %88 ve %89 olarak tahmin edilmektedir (53) .

Amerika'daki çalışmalar geleneksel kolonoskopinin kapsül endoskopi ve sanal endoskopiden daha doğru olduğunu göstermiştir (sırasıyla %81,%63,%54) (54). Avrupa çalışmalarında her boyutta polipler için kapsül endoskopisinin hassasiyetini %69-76, özgüllüğü %64-81 olarak saptanmıştır. Yapılan başka bir çok merkezli çalışmada kapsül endoskopinin önemli lezyonlar için hassasiyeti %66,özgüllüğü %82 olarak saptanmıştır. 6 mm den büyük polipler için aynı değerler sırasıyla %64 ve %84 saptanmıştır.10 mm den büyük polipler için aynı değerler sırasıyla %60 ve %98 olarak bulunmuştur (55).

Henüz kapsül endoskopi orta derecede riskli bir nüfus taramasında değerlendirilmemiştir. Kolonun endoskopik muayenesi ve kolorektal kanser taraması için kullanılan bu yeni yöntemin imkanlarının anlaşılması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kapsül endoskopinin avantajları tüm kolonun görüntülenmesi, rahat uygulanabilmesi, Etkili ve emniyetli olması olarak sıralanabilir. Türkiye’de 800 avro (yaklaşık 2000 TL) maliyetli olarak kapsül endoskopisi uygulanmaktadır. Bilgi birikimi çok belrigin olmamakla beraber gelecek vaat eden yöntemler içerisinde yer almaktadır.

#### **Soru:**

Mevcut bilgilerimiz ile özet olarak önerilerimizi belirleyebilir miyiz?

#### **Yanıt:**

Tüm bu bilgilere göre mevcut öneriler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

#### **Sıradan Bireyin Risk Grubu**

50 yaşından sonra önerilenler;

Her yıl GGK bakılması

5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya

10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir (3,4). Bu görüşler ekonomik kaygılar ile öne sürülmekte iken ABD 50 yaşın üstünde kadın ve erkek tüm bireylere hiçbir yakınması yok iken kolonsokopi önermektedir. İlk kolonoskopide hiçbir bulgu yok iken sonraki kolonsokopi 10 yıl yerine 5 yıla çekilmelidir.

#### **Orta Derecede Risk Grubu**

4 grupta incelenebilir.

- 1) Taranan kişide daha önceden adenomatöz polip öyküsü var ise veya total kolon incelemesinde adenomatöz polip saptanmış ise inceleme 3 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Bu öneri bireye bulunan polibin histolojik özelliğine göre daha kısa sürelerle çekilebilir.

Eğer 3 yıl sonunda yapılan incelemede rekürrens yok, polip çapı <1 cm ve tübüler adenom ise kolonoskopi her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Polip çapı >1 cm, sayısı 3’ten fazla, patolojisi villöz komponent ve displazi içeriyorsa kolonoskopi her 3 yılda bir tekrarlanmalıdır (3,4,5).

2-Hastada daha önceden kütatif rezeksiyon yapılmış kolorektal kanser hikayesi varsa;

Kolonoskopi rezeksiyon sonrası 1.yılda tekrarlanmalıdır. 1.yıl kontrolünde herhangi bir patoloji saptanmamış ise 3 yıl sonra total kolon incelemesi yapılması önerilir. Bu incelemede de patoloji yoksa her 5 yılda bir total kolon incelemesi yapılmalıdır (3,4,5,6,20).

3-Eğer birinci derece bir akrabada 55 yaşından önce adenomatöz polip veya kolon kanseri tanısı konmuş ise; Ailede hastalığın görüldüğü en küçük yaştan 10 yıl öncesinden veya 40 yaşta tarama başlayarak her 5 yılda bir total kolon incelemesi yapılmalıdır (3,4,5,6,8,20).

4-Eğer etkilenen birey birinci derece akraba değil ise veya birinci derece bir akrabada 55 yaşın üzerinde ise; Düşük risk grubunda olan hastalar gibi değerlendirilir (3,4,5).

### **Yüksek Risk Grubu**

Hereditör Non Poliposis Kolorektal Karsinom'da tarama 21 yaşında başlamalıdır. 1 veya 3 yılda kolonoskopi, Genetik danışma, Genetik testlerin uygulanması önerilmektedir (3,4,5,7,56,57) .

Familiyal Adenomatöz Poliposis coli sendromunda tarama pubertede başlar. Her 1-2 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi, Genetik danışma, Genetik test yapılması önerilir(3,4,5).

İnflamatuar barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitte kolorektal kanser riski artmıştır. Crohn hastalığında da risk artmakla beraber iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Ülseratif kolitte; Pankolit tanısından 7-8 yıl sonra , Sol kolon tutulumlu kolitin tanısından 12-15 yıl sonra kolorektal kanser taraması başlanmalıdır. İnflamatuar Barsak hastalığı olan bir hastada displazi saptanmamış ise yıllık veya 2 yıllık aralıklarla kolonoskopi yapılmalı ve biyopsi alınmalıdır. Eğer displazi saptanmışsa olguya göre programlanarak kolonoskopi ile takip ya da kolektomi önerilmektedir (3,4,5,58,59).

### **KAYNAKLAR:**

1-Shibuya K,Mathers CD,Boschi-Pinto C,Lopez AD,Murray CJ,Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site:II.Results for the global burden of disease 2000.BMC Cancer 2002;2:37-63

2-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;329:1977-81

3- Inger DB;Colorectal Cancer Screening;Primary Care;1999;26(1);179-187

4-Borum ML; Colorectal Cancer Screening;Primary Care;Clinics In Office Practice 2001;28(3);661-674

5- Winawer S,Fletcher R,Rex D,Bond J,Burt R,Ferrucci J,Ganiats T,et.al.Gastrointestinal Consortium Panel.Colorectal Cancer Screening and surveillance:Clinical guidelines and rationale –Update based on new evidence .Gastroenterology 2003;124(2):544-60

6- D.James;Screening for rectal cancer;Hepato-Gastroenterology;2000;47:305-309

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

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

9- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 1993;328:1365-71.

10-Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996;348: 1467-71.

11- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1541-9.

12- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. J Natl Cancer Inst. 2007 Oct 3;99(19):1462-70.

13- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2704-14

14- Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;18(4):427-33

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

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

16- Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Sakaguchi K, et al. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas. Am J Gastroenterol. 2007 Oct;102(10):2259-64.

17-Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. Int J Cancer 2011; 128:3.



18-Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351:2704

19-J.H. Bond; Colon Polyps and Cancer ; *Endoscopy*; 2001; 33(1):46-54

20- Rex D, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:868-77.

21- Selby JV, Friedman GD, Queseberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:653-7

22-Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM, Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1572-5

23-Fracchia M, Senore C, Armaroli P, Ferraris R, Placido RD, Musso A, et al. Assessment of the multiple components of the variability in the adenoma detection rate in sigmoidoscopy screening, and lessons for training. *Endoscopy*. 2010; 42:448–55

24-Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 May 8; 375(9726):1624-33.

25-Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009; 338:b1846.

26-Sifri R, Wender R, Lieberman D, Potter M, Peterson K, Weber TK, et al. Developing a quality screening colonoscopy referral system in primary care practice. A report from the national colorectal cancer roundtable. *Ca Cancer J Clin*. 2010; 60:40–9

27-Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy*. 2007 Feb; 39(2):168-73

28-Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2; 355(18):1863-72.

29-Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections.

30-Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et

al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2304-12

31-Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4 Suppl):S16-S28.

32- Sieg A, Theilmeier A. [Results of coloscopy screening in 2005--an Internet-based documentation]*Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131:379–383

33-Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):343-50.

34- Colorectal Cancer Screening in Average-Risk Population: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing versus Colonoscopy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906997> 2009 May

35-Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1128.

36-Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:89.

37-Winawer SJ,Zauber AG,Ho MN,et.al.Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy:the National Polyp Study Workgroup.*N Engl J Med* 1993;329:1977-81

38-Citarda F,Tomaselli G,Capocaccia R,et.al.Efficacy in standart clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence.*Gut* 2001;48:812-5

39-Thiis-Evensen E,Hoff GS,Sauar J,et.al.Population-based surveillance by colonoscopy:effect on the incidence of colorectal cancer.*Telemark Polyp Study I.Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20

40-Lieberman DA,Weiss DG,Bond JH,et.al.Use of colonoscopy to screen symptomatic adults for colorectal cancer.*N Engl J Med* 2000;343:162-8

41-Imperiale TF,Wagner DR,Lin CY,et al.Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings.*N Engl J Med* 2000;343:169-74

42-Rex DK,Chak A,Vasudeva R,et al.Prospective determination of distal colon findings in average –risk patients with proximal colon cancer.*Gastrointest Endosc* 1999;49:727-30

- 43- Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2191-200.
- 44-Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1207-17
- 45- Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1403-12.
- 46-Lee D, Muston D, Sweet A, Cunningham C, Slater A, Lock K. Cost effectiveness of CT colonography for UK NHS colorectal cancer screening of asymptomatic adults aged 60-69 years. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8:141-54
- 47-Van der Paardt MP, Zijta F, Stoker J. MRI of the colon. *Imaging Med*. 2010;2:195-209.
- 48- Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies *Eur Radiol*. 2010 May;20(5):1031-46
- 49-Kuehle CA, Langhorst J, Ladd SC, Zoepf T, Nuefer M, Grabellus F, et al. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1079-85.
- 50-Lauenstein T, Schönfelder D, Bosk S, Debatin JF. Faecal tagging: a new strategy to obviate bowel cleansing before MR colonography. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2001;9:189.
- 51- Achiam MP, Løgager V, Chabanova E, Thomsen HS, Rosenberg J. Patient acceptance of MR colonography with improved fecal tagging versus conventional colonoscopy. *Eur J Radiol*. 2010;73:143-7.
- 52-Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jul 16;361(3):264-70
- 53-Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009 Dec;41(12):1026-31
- 54-Lewis B, Rex D, Lieberman D. Capsule Colonoscopy—An Interim Report of a Pilot 3 Arm, Blinded Trial of Capsule Colonoscopy, Virtual Colonoscopy and Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006:101 (s2), S545–S561 (A1470)

55-Spada C, Hassan C, Marmo R, Petruzziello L, Riccioni ME, Zullo A, Cesaro P, Pilz J, Costamagna G. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(6): 516-22.

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

57-Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). Review. Cancer Invert 2002; 20(1): 102-109

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

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