

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kolorektal Kanser

Özgür HARMANCI, Ülkü DAĞLI

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) gelişme riski inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) uzun süreli izleminde önemli yeri olan bir başlıktır. Bunun başlıca nedenleri arasında; İBH ilişkili KRK (İBH-KRK) gelişmesinin epidemiyolojik detayları, patogenezindeki farklılıklar, KRK riskinin zaman içerisinde değişim göstermesi, KRK gelişimini önleyici girişimlerin şekli ve zamanlaması sayılabilir. Son yıllarda İBH-KRK konusunda da yeni çalışmalar ve gelişmeler mevcuttur. Bu yazıda İBH-KRK konusu en güncel kılavuzların, gelişmelerin ve bilgilerin ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

PATOGENEZ

Epidemiyolojik verilerden (son 40 yılda İBH-KRK riskinin duraklaması ve gerilemesi) yola çıkarak malignite gelişiminde önemli bilgiler ortaya çıkmıştır. Bunlardan birincisi inflamatuvar bir hastalığın uzun vadede düşük dereceli displazi (DDD), yüksek dereceli displazi (YDD) ve sonuçta maligniteye neden olabildiğidir. İkincisi, hastalığın inflamatuvar aktivitesinin kontrol altına alınması ile malignite riskinin de gerilemesidir (1). Bu da riskin doğrudan inflamatuvar aktivite ile doğru orantılı olduğunun dolaylı göstergesidir. Üçüncüsü, hastalık tutulum yerinin uzunluğu, inflamasyon bulgularının şiddeti ve süresi ile risk doğrudan ilişkilidir (2, 3).

Kronik inflamasyon zemininde KRK gelişiminin patogenezini doğrudan kronik inflamasyon ve rejenerasyon faaliyeti ile

başlayan adımlardan oluşmaktadır. Rejenerasyon aktivitesi zamanla hiperplastik doku gelişimine doğru ilerler ve neticede neoplastik doku gelişimi tamamlanır. Neoplastik doku erken aşamalarda benign karakterli inflamatuvar polipler olarak izlense de zamanla bu basık (flat) adenom, DDD, YDD ve nihayetinde KRK gelişimi olarak tamamlanır. Rejenerasyon faaliyeti ile geriye dönüşümsüz-otonom neoplastik doku gelişimi arasındaki kritik sınır genler ve mutasyonlar tarafından belirlenir.

Bu sınırın aşılmasında sporadik adenom-karsinom gelişiminden farklı olarak p53 genetik mutasyonunun daha erken olduğu, buna karşın KRAS-APC etkisinin daha geç olduğu vurgulanmalıdır. Kronik inflamasyon ve rejenerasyon faaliyeti anında çoğalma uyarısı alan hücrelerde hücre siklusünün duraksama ve çoğalma fazlarını kontrol eden p53 sisteminin uzun vadeli inflamasyon-ilişkili mutajen faktörlerle mutasyona uğraması neticesinde “hücre-çoğalma-siklusünü kontrol etme görevini yitirmekte ve hücreler var olan çoğalma uyarısına kontrolsüz yanıt vermeye başlamaktadırlar (4). Diğer yandaş genetik bozukluklar arasında tümör süpresör genlerindeki anormallikler, anöploidide gibi genomik anormallikler, kromozom instabilitesi ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) sayılabilir (5, 6).

Kronik inflamasyonun kanser gelişimindeki önemli yandaşları oksidatif stres, demir eksikliği, aberan COX2 ekspresyonu,

telomer hasarlanması olarak özetlenebilir. Kronik inflamasyon ve süppürasyon neticesinde ortamdaki oksijen ve nitrojen radikalleri oksidatif stresten başlıca sorumlu araçlardır. Ortamdaki bu radikaller hücrede lipit peroksidasyonu, DNA kasaı, kromozom hasarı, telomer kısalması gibi prekanseröz temelin atılmasında önemli rol oynamaktadır (7). Lipit peroksidasyon ürünleri direk DNA hasarı yapabildikleri gibi DNA tamir mekanizmalarını bozarlar ve MSI ortaya çıkmasına neden olurlar (5). COX2'nin aberan ekspresyonu hem sporadik KRK hem de İBH-KRK için önemli bir mekanizmadır. COX2 ekspresyonu ile prokarsinogen aktivasyonu, anjiogenez ve indirek yollardan serbest radikal aktivasyonuna neden olarak kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır (5, 8, 9). Tüm bu faktörlerin beraber veya tek başına etkileşimi neticesinde rejenerasyon faaliyeti sınırı geçerek kontrolsüz neoplastik doku gelişimine neden olmaktadır. En son aşamada ise APC ve kRAS devreye girerek invaziv KRK gelişimi tamamlanmaktadır. Tüm patogenetik mekanizmaların basitleştirilmiş özeti Şekil 1'de görülebilir.

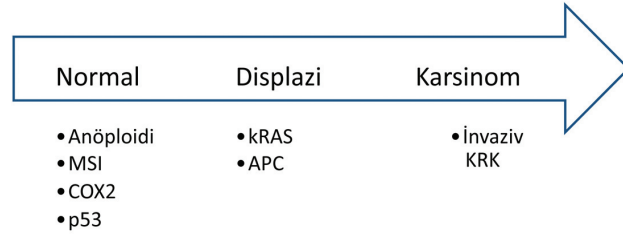
“Alan Kanserleşmesi” Fenomeni

Sporadik kolon kanserinde genelde polipoid oluşumların içerisinde kanser gelişirken İBH olan kolonda etkileşim içerisindeki kolon yaygın bir alan olduğundan tüm hasta alan sporadik KRK'daki polipin kendisine benzetilebilir. Bu kavramın anlaşılması İBH-KRK takibi ve tedavisinin planlanması için oldukça önemlidir. Etkilenmiş kolon alanının prekanseröz alan olarak kabul edilmesi takipte en önemli noktadır. “Alan kanseri” anlayışının kanıtları arasında sporadik KRK'nın aksine basık adenomdan veya beklenmedik herhangi bir dokudan kanser gelişmesinin sık olması, multifokal displazinin sık görülmesi ve multifokal-senkron kanser odaklarının görülebilmesi sayılabilir (5, 10, 11).

KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalık Aktivitesi

İBH klinik aktivitesi ve semptomatik alevlenme sıklığı ile KRK gelişimi arasında ilişki bulunamamışken, histolojik aktivite ile belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda endoskopik anlamda aktif alanların dışında kalan mikroskopik kolit alanlarında da kanser gelişebildiği gösterilerek yukarıda bahsedilen durum kanıtlanmıştır (2, 3, 12). Bu nedenle “alan kanserleşmesi” fenomeni de göz önüne alınarak İBH tutulum alanı belirlenmesinde sadece endoskopik görünümün



Şekil 1. İBH'da kanser gelişiminin patogenezi

yetersiz kalacağı ve bu alanın belirlenmesinde histolojik yöntemlerin ön planda tutulması önerilebilir. Kolonoskopik incelemede kronisite bulgularından olan inflamatuvar polip varlığı da KRK riskini arttırmaktadır. Bu poliplerin kanserleşme potansiyeli olmadığı halde dolaylı olarak: hastalık yaşı ile ilişkili olmaları, kronik rejenerasyon faaliyetinin bulgusu olmaları ve takipte basık adenom-displastik neoplazi saptanmasına engel olabilecekleri için risk artmaktadır (2, 13).

Tutumum Alanı Büyüklüğü, Cinsiyet, Hasta Yaşı ve Hastalık Yaşı

Geniş popülasyon çalışmalarından elde edilen bilgilere göre ekstansif kolit olanlarda normal popülasyona oranla 7-21 kat, sol taraflı kolit olanlarda 2 kat daha fazla KRK olduğu saptanırken, proktit olanlarda çok düşük risk artışı veya hiç risk artışı olmadığı bilinmektedir (14). 30 yaşından önce hastalık tanısı alanlarda daha fazla risk mevcut iken, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ama erkek cinsiyet aleyhine bir durum mevcuttur. KRK kümülatif riski hastalık yaşı 0-10 yıl ise 1,7/1000 hasta/yıl, 11-20 yıl ise 10,9/1000 hasta/yıl, 20 yıl sonrasında da 11,2/1000 hasta/yıl olarak saptanmaktadır (14). Bu epidemiyolojik risk çalışmalarındaki ana problem kohortların sabit ama çok sayıda hastaya sahip olmalarıdır. Yüksek riskli hastaların erken KRK olması ile kolektomi ile kohorttan çıkmaları ve hastalık şiddetinin fazla olması ile kolektomi yapılarak takip dışı kalan hastalar neticesinde kohorttaki total hasta grubu yaşlanan ve nispeten daha sağlıklı-düşük riskli hasta grubuna dönüşerek, zaman içerisinde insidanda azalma var gibi gösterebilmektedir. Bazı araştırmacılar bu KRK insidansındaki azalmayı yakın takip kurallarının geliştirilmesi, erken polip tedavisi, erken cerrahi, yeni geliştirilen ilaçlar ve İBH'da “tiyopürin çağı” etkisine bağlasalar da, bu durum şüpheli yaklaşım gerektiren bir durumdur. Örneğin Almanya'da kılavuzlardaki standartlara uygun KRK takibi yapılmış alışkanlığının sadece %9 olduğu bildirilmiştir (15). Bu nedenle tersiyer hastanelerde kılavuzlara tam uygun olarak

yapılmış ve hasta grubu eskimiş kohortlar yerine prospektif ve dinamik çalışmalarla gerçek hayat bilgisinin sunulduğu prospektif KRK riskinin belirlendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

PSK ile İBH arasındaki ilişki ilk kez 1960'lı yıllarda gösterilmiş ve takip eden yıllarda bu ilişkinin KRK riskini özellikle ülseratif kolitte olmak üzere 10 yılda %9, 20 yılda %30 ve 25 yılda %50'ye yaklaştırdığı gösterilmiştir. Bu ilişkinin arkasında safra asit havuzundaki değişimler, mikrobiota değişimleri ile sekonder safra asitlerinin artışı ve farnesoid X reseptör (FXR) gerilemesi (bu durum nuclear factor-κB ekspresyonunun artışına neden olarak hastalık aktivasyonuna ve prekanseröz ortamın gelişmesine neden olmaktadır, bu nedenle günümüzde FXR aktivasyonu ve artışı yapan ilaçlar yeni tedavi hedeflerinden birisidir) olarak sayılabilir (16).

İZLEM, TEDAVİ VE ÖNERİLER

Kemoprevensiyon

İnflamasyonun baskılanması ile KRK gelişimindeki esas patogenetik mekanizmanın ortadan kaldırılması ile KRK riskinin teorik olarak azalması beklenmektedir. 5-amino salisilik asit (5-ASA) ilaçları ile literatürde pek çok meta-analiz ve çalışma bulunsu da KRK gelişimi üzerinde engelleyici özellikleri olduğunda dair yeterli ve ikna edici kanıt bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra tiyopürinlerin KRK gelişimine karşı 3 kata kadar koruyucu olduğuna dair bulgular mevcuttur (17). Ancak çalışmalara alınan hasta grubunun özellikleri düşünüldüğünde İBH'nın daha geç döneminde verilmeye meyilli bir ilaç sınıfı olan tiyopürin alan hastaların bu aşamadan önce bir kısmının kolektomi veya steroid ile modifiye olmalarından ötürü tiyopürinler ile ilgili bu olumlu durum da şüpheli yaklaşılması gereken bir durumdur.

PSK olan İBH hastalarında verilen ursodeoksikolik asit'in KRK riskini azalttığı bilinmektedir (18). Bunda da toksik safra ve sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunun azalması ve FXR etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir.

Endoskopik İzlem-Kılavuzlar ve Öneriler

"American Gastroenterologic Association" (AGA) (19), "American College of Gastroenterology" (ACG) (20), "American Society for Gastrointestinal Endoscopy" (ASGE) (21) ve "European Crohn's and Colitis Organisation" ECCO (17) önerile-

ri Tablo 1'de incelenebilir. Buna göre hastalara rutin izlem planı çizmek yerine risk belirlenmesi yapılarak kolonoskopi izlemi önerilmektedir. Risk belirlenmesinde kılavuzlarda olmayan ek faktörler arasında *darlık yapan hastalık varlığı, ailede 50 yaşından küçük bireyde KRK öyküsü varlığı* ve PSK öyküsü de mutlaka sorgulanmalıdır (22).

Kolonoskopik takip için kolonda temizlik tam olmalı, temizliğin suboptimal olduğu koşullarda değerlendirme yapılmamalıdır. Sporadik kanserler unifokal olup genellikle polipoid lezyonlardan gelişirken, İBH ilişkili kanserler multifokal olup basık (flat) displastik lezyonlardan gelişir. Flat displazi random biyopsilerde mikroskopik olarak tespit edilir. Bu nedenle saptanabilmesi için her 10 cm aralıklarda 4 kadrandan körleme biyopsiler alınmalı ve her mukozal anormallikten ayrıca biyopsiler alınmalıdır.

Fiberoptik endoskopi yerine rutin taramada indigo karmin kromoendoskopisi ile lezyon aranması son yıllarda dikkati çeken bir uygulamadır. Hastalık olmayan bölgelerdeki histolojik kolit tespiti için biyopsiler ile histolojik olarak anatomik lokalizasyon yapıldıktan sonra kromoendoskopi ile lezyonların incelenmesi oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Rutin kromoendoskopi uygulaması ile *dysplasia associated lesion/mass* (DALM) gibi subjektif bir kavramın da ortadan kaldırılması ve riskli lezyonların terminolojisinin daha basitleştirilmesi önerilmektedir (17, 23). Kromoendoskopi ile KRK taraması yapılmadan önce hastalığın remisyonda olması önemli bir şarttır: bu şekilde inflamatuvar aktivitenin ortaya çıkarılabileceği displazi taklit eden histolojik değişimler ortadan kalkacaktır. Kromoendoskopi ile herhangi bir alanda displazi saptanma ihtimali %7 daha fazla, kromoendoskopi ile yönlendirilmiş biyopsilerde displazi saptama ihtimali 9 kat daha fazla, non-polipoid displazi saptama ihtimali 5 kat daha fazla olup displazi kaçırma-atlama ihtimali %90'ın üzerinde azalmaktadır. Rutin kromoendoskopi ile 1 displazi saptamak için gereken toplam hasta sayısı 14 hastadır (23). Kromoendoskopi ile lezyonlar tespit edildikten sonra hiç bir biyopsi alınmadan önce tamamen çıkarılma ihtimali değerlendirilmelidir. Bundan sonra da tamamen çıkarılan her lezyon kalıcı işaret boyası ile (tattoo) işaretlenmelidir.

Lezyonların biyopsileri neticesinde displazi tanısı konulduğunda, tedavi kararı verilmeden önce tanı ikinci bir patolog tarafından doğrulanmalıdır. Herhangi bir DDD saptanması durumunda 3-6 ayda bir takip ile profilaktik kolektomi ara-

Tablo 1. Ülseratif kolitte endoskopik izlem için öneriler

Kurum	Öneri
AGA	<ul style="list-style-type: none">• Tarama kolonoskopisi tüm hastalarda semptomların başlangıcından 8 yıl sonra yapılmalıdır.• Pankolit veya sol tip ÜK hastalarında izlem kolonoskopisi ilk kolonoskopiden 1-2 yıl sonra yapılmalıdır.• PSK'le birlikte olan hastalarda izlem kolonoskopi ilk tanı konulduğunda başlamalı ve her yıl tekrarlanmalıdır.
ACG	<ul style="list-style-type: none">• Hastalık yaşı 8-10 yıl olanlarda takip programı başlatılmalıdır.• Displazi varlığı deneyimli bir patolog tarafından teyit edilerek kolektomi önerilmelidir.• Tanımsız displazi tanısı olan hastalar daha kısa aralıklarla takip edilmelidir.
ASGE	<ul style="list-style-type: none">• Pankolitli hastalarda tanıdan 8 yıl sonra izlem başlatılmalıdır.• Sol taraflı kolit hastalarında 15 yıl sonra izlem başlamalıdır.• Proktitte izleme gerek yoktur.• Her şüpheli lezyon biyopsi ile incelenmelidir.• İlk inceleme sonrasında takipte 1-3 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.• Kanseri veya YDD kolektomi endikasyonudur.• Displazi ilişkili kitle-lezyonda kolektomi önerilmelidir.
ECCO	<ul style="list-style-type: none">• Hastalığın başlangıcından sonraki 6-8 yıl içerisinde ilk kolonoskopi ile KRK risk profili ortaya konulmalıdır.• Risk profilinde 4 madde (her biri 1 puan) incelenmelidir:<ul style="list-style-type: none">o Pankolito Endoskopik ve/veya histolojik inflamasyon uzanımı (yazarın notu: hasta ve normal görünen mukozal alanlardan çoklu biyopsiler gerektirir)o Psödopolip varlığıo Ailede KRK öyküsü• Sol taraflı kolit veya ekstansif kolit olan hastalarda aynı olmak üzere: Düşük risk (0-2 puan) olan hastalarda 3-4 yılda bir, yüksek risk (3-4 puan) olan hastalarda 1-2 yılda bir takip kolonoskopi yapılmalıdır.• Eğer iki üst üste kolonoskopide intraepitelyel neoplazi veya endoskopik/histolojik inflamasyonun olmadığı negatif kolonoskopiler varsa, takip 2 katı süreye uzatılabilir.

ÜK: Ülseratif kolit. PSK: Primer sklerozan kolanjit. YDD: Yüksek dereceli displazi. KRK: Kolorektal kanser. AGA: American Gastroenterologic Association. ACG: American College of Gastroenterology. ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ECCO: European Crohn's and Colitis Organization.

sında seçim yapılabilir. Bu kararın veirlmesinde lezyonun polipoid-basık-düz olması, çıkarılan lezyonun cerrahi sınırlarının durumu ve hastanın medikal durumu gibi yandaş faktörler etkili olmalıdır. Eğer polipoid, endoskopik olarak çıkarılabilen lezyonda displazi tespit edilmiş ise kolonun diğer böl-

gelerinde ve lezyon çevresinde displazi yok ise, polipektomi yapılarak surveleyansa devam edilir. Genelde derecesi ne olursa olsun herhangi bir basık-düz displazi, YDD ve erken-invaziv karsinom varlığı proktokolektomi endikasyonu olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-81.
2. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
3. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
4. Okayasu I. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence. *Pathol Int* 2012;62:368-80.
5. Matkowskyj KA, Chen ZE, Rao MS, Yang GY. Dysplastic lesions in inflammatory bowel disease: molecular pathogenesis to morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:338-50.
6. Yang GY, Taboada S, Liao J. Inflammatory bowel disease: a model of chronic inflammation-induced cancer. *Methods Mol Biol* 2009;511:193-233.

7. Cottliar A, Fundia A, Boerr L, et al. High frequencies of telomeric associations, chromosome aberrations, and sister chromatid exchanges in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2301-7.
8. Steele VE, Hawk ET, Viner JL, Lubet RA. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. *Mutat Res* 2003;523-524:137-44.
9. Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, et al. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol* 2000;157:737-45.
10. Leedham SJ, Graham TA, Oukrif D, et al. Clonality, founder mutations, and field cancerization in human ulcerative colitis-associated neoplasia. *Gastroenterology* 2009;136:542-50.e6.
11. Lyda MH, Noffsinger A, Belli J, et al. Multifocal neoplasia involving the colon and appendix in ulcerative colitis: pathological and molecular features. *Gastroenterology* 1998;115:1566-73.
12. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:351-5.
13. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941-9.
14. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-99.
15. Kaltz B, Bokemeyer B, Hoffmann J, et al. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis patients in Germany. *Z Gastroenterol* 2007;45:325-31.
16. Torres J, Pineton de Chambrun G, et al. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:497-508.
17. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1-33.
18. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
19. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. Institute Medical Position Panel on Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-45.
20. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
21. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558-65.
22. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol* 2012;18:3839-48.
23. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, et al. The detection of non-polypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:1349-52, 1352.e1-6.



*Şüpheli Umut (1875), Frank Holl
(Forbes Koleksiyonu, New York © Tüm Hakları Saklıdır).*