

İltihabi Barsak Hastalığı Zemininde Kolorektal Kansere Gelişimi

Belkıs ÜNSAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

İltihabi barsak hastalığı (İBH) olan ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalarında (CH) kolorektal kanser (KRK) gelişme riski artmıştır. Genetik bir predispozisyonla birlikte kronik inflamasyonun karsinogenezisi uyardığına inanılır. KRK'lerin çoğu displastik prekürsör lezyonlardan gelişir. Sporadik KRK'larda displastik prekürsörler genellikle adenomatöz polipler (adenoma) olup, endoskopik polipektomi ile çıkarılan tek bir odak şeklindedir. Bunun aksine İBH'lı hastalarda gelişen displastik lezyonlar polipoid, düz, lokalize veya multifokal olabilir. Bunlar, kolon inflamasyonunun göstergeleridir ve neoplazi riskini artırır; sıklıkla tüm kolon ve rektumun cerrahi rezeksiyonunu gerektirirler. Lezyonların morfoloji ve biyolojik davranışlarındaki bu farklılıklar, İBH'lı hastalarda sadece taramayı değil, aynı zamanda kronik inflamasyonun KRK gelişmesine nasıl katkıda bulunduğu gibi önemli bir soruyu da gündeme getirmektedir.

KOLİTLE İLİŞKİLİ KANSERİN KLİNİK ve PATOLOJİK BULGULARI

KRK gelişmesinde çeşitli risk faktörleri vardır (Tablo 1).

İBH'da standardize edilmiş insidans oranı (SIR) CH, ÜK ve kombine İBH'da eşit olarak bulunmuştur. Veriler, 9 çok yeni popülasyon bazlı çalışmanın sonuçlarından alınmıştır (1).

KRK gelişme riski, kolit süresinin uzunluğuna paralel olarak artar. 7 yıldan daha kısa süreli koliti olanlarda nadir iken bundan sonraki her yıl risk, %0.5-1.0 oranında artar (2). 10 yıllık intervallerle yapılan izlemde kolorektal kanser insidansını bil-

diren 19 çalışmanın sonuçlarının yayınlandığı bir makalede, kümülatif kanser gelişme oranı 20 yılda %8.3, 30 yılda %18.4 olarak bulunmuştur (3).

Kolitin yaygınlığı diğer önemli bir risk faktörüdür. Kolonda fazla yüzeyin tutulu olması, kolon kanser riskini artırır. Buna karşılık inflamasyonun rektumla sınırlı olduğu hastalarda kanser riskinde anlamlı bir artış yoktur. Hastalığın yaygınlığının araştırıldığı meta-analizlerde, kolorektal kanser prevalansı ekstensif hastalıkta %5.4 iken, tüm ülseratif kolitli hastalarda bu oran %3.7 bulunmuştur (4).

İBH'lı hastaların sınırlı bir kısmında bulunan primer sklerozan kolanjitte (PSK) de KRK riski artmıştır. Bu risk artışının nedeni bilinmemektedir. 125 ÜK ve PSK'sı olan hastada toplam KRK riski; 20. yılda %33 iken 30. yılda %40 olarak bulunmuştur (5).

Tablo 1. İBH'da displazi veya KRK riskleri (1)

1. Hastalık süresinin uzun olması (30 yaşından önce başlayanlarda)
2. Hastalığın yaygınlığının fazla olması
3. Artmış inflamatuvar aktivite
4. KRK aile öyküsünün bulunması
5. Primer sklerozan kolanjit varlığı
6. Tanının erken yaşta olması
7. 'Backwash' ileitis
8. Kitle/darlık
9. Daha önce displazi bulunması
10. Psödopolipler
11. Erkek cinsiyet

Sporadik KRK aile öyküsü olan ÜK'li hastalarda KRK riski artmıştır. Geniş serili bir İsveç popülasyon çalışmasında bu riskin 2 kat arttığı gösterilmiştir (6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ÜK'li hastalarda mukozal inflamasyonun aktivitesinin daha sonra barsak kanseri gelişimi için önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (7).

Aynı çalışmada inaktif kolitli hastalarda kanser gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Aktif inflamasyonun derecesini endoskopik ve/veya histolojik kriterlere göre saptamak daha doğrudur. Histolojik incelemeler baz alındığında inflamasyonun şiddetinin kolorektal neoplazi insidansı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Hastalarda uzun süredir şiddetli inflamasyonun var olduğunun bir göstergesi olan endoskopik olarak psödopoliplerin ve darlıkların bulunması da yüksek kanser riski ile birliktedir.

KRK, makroskopik kolit alanlarının proksimalindeki mikroskopik kolit alanlarında da gelişebilir. Bu kavram, kolonoskopiden çok histolojik olarak inflamasyonun varlığının gösterilmesi ile kanser riskini en iyi tanımlar (8).

Anti-inflamatuvar İlaçlar (Kemoprofilaksi)

İBH'lı hastalarda eğer kronik inflamasyon, KRK'nın ana nedeni ise inflamasyonun baskılanmasının kolitle ilişkili kanseri azaltması gerekir. Mesalamin bileşiklerinin (örn, sulfasalazin ve mesalamin) KRK ve displaziye karşı kemopreventif etkilerinin araştırıldığı çalışmalar farklı dizayn edilmiş heterojen çalışmalar olup konuya netlik kazandıramamıştır (9,10). Mesalaminin antikanser etkisinin mukozada oksidatif hasara yol açan molekülleri yok edici etkisinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Örneğin mesalamin, nötrofiller tarafından üretilen güçlü bir oksidan olan gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenazın degradasyonunu önler (11). Metilprednizolon, 6-merkaptopürin veya metronidazol gibi ilaçların mesalamin gibi reaktif oksijen metabolitlerine karşı temizleyici etkileri yoktur. Mesalamin aynı zamanda antiinflamatuvar etkisinden bağımsız olarak kolonik epitelyal hücrelerde β -catenin aktivasyonunu inhibe eder (12). Mesalamin bileşikleri aynı zamanda tümör nekroz faktör (TNF)- α , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β , ve Wnt yolağı hücre siklusunu ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivitesini etkiler (13).

Folatın biyolojik metilasyon ve nükleotid sentezinde merkezi bir rolü vardır. Düşük seviyeleri, normal DNA metilasyon işlemlerinde değişikliğe yol açarak kanser riskini artırır.

Tiopürinler, İBH'da kullanılan ayrı bir grup antiinflamatuvar ajanlardır. Fakat kolonda displazi veya kansere karşı koruyucu etkileri bulunmamıştır (14).

Ursodeoksikolik asit (UDKA), PSK'lı hastaların tedavisinde kullanılan bir ekzojen safra asitidir. Kemopreventif etkisi açık değildir. Ancak PSK'lı hastalar arasında 13-15 mg/kg gün UDKA kullanan ve kullanmayanların kolonik neoplazi insidansı sırasıyla %32'ye karşılık %72 olarak bulunmuştur (15).

PATOGENEZ

Kronik inflame mukozada gelişen kolit ile ilişkili kanserlerin aşağıdaki aşamalardan geçerek geliştiğine inanılır:

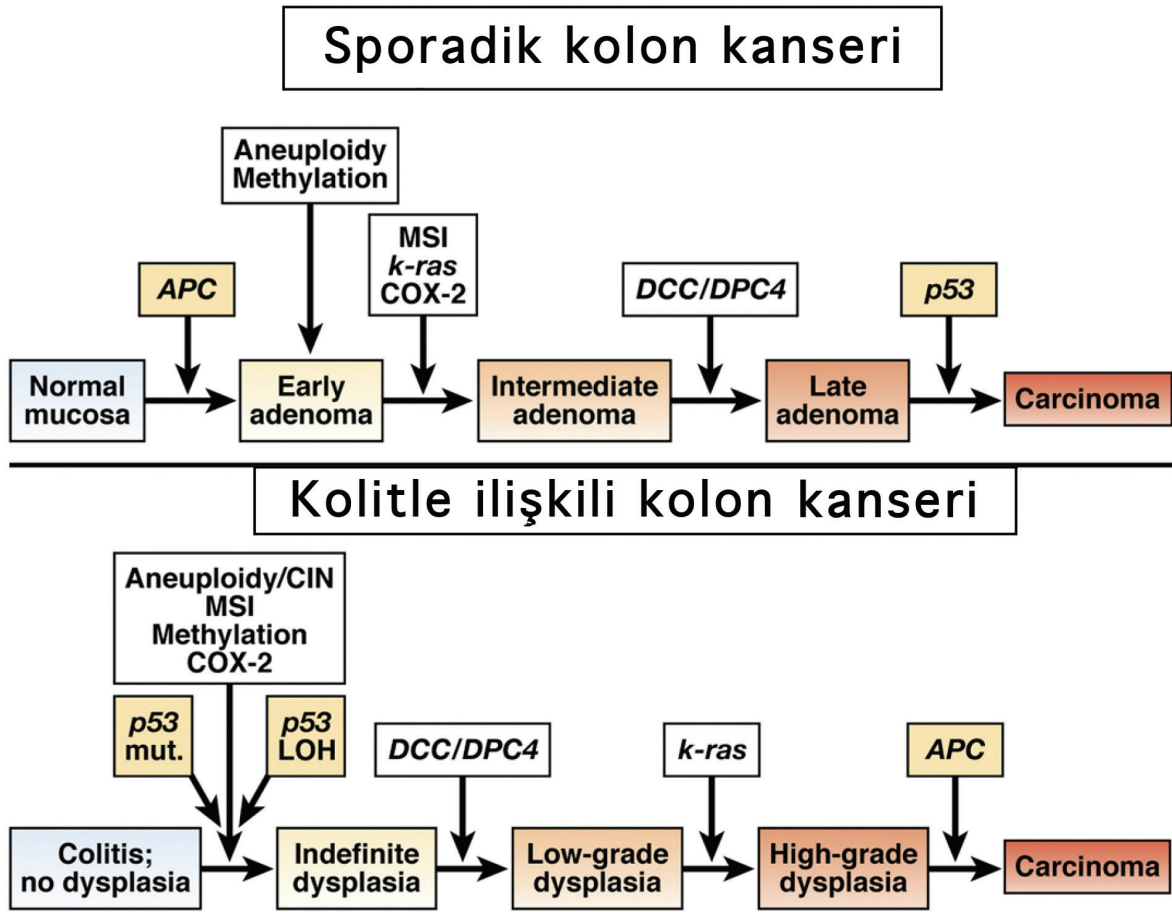
Displazi yok → Belirsiz displazi → Düşük dereceli displazi → Yüksek dereceli displazi → Karsinom (Şekil 1).

Sporadik kolon kanseri ve kolitle ilişkili kolon kanseri arasında da benzerlikler vardır. Bunlar aneuploidi (kromozomal instabilite), mikrosatellit instabilite (MSI), DNA metilasyon, onkogen K-ras aktivasyonu, siklooksijenaz (COX)-2 aktivasyonu, p53, APC ve DCC/DPC4 kaybıdır. Ancak bunların her 2 kanserde sıklıkları ve öncelikleri farklıdır. Sporadik kolon kanseri normal mukozada aynı lokalizasyonda genomik instabilite ile başlarken, kolitle ilişkili kolon kanseri kolonik mukozanın inflame alanlarında başlar. Kronik inflamasyon sonrasında oluşan ülserlerin iyileşmesine cevap olarak kolonik mukozada re-epitelizasyon gözlenirken anormal klonlar oluşabilir. Aneuploidinin sıklıkla displaziden daha yaygın olması nedeni ile morfolojide bir bozukluk olmaksızın önemli genomik değişiklikler görülebilir.

Kolitle ilişkili kolon kanserinde kromozomal instabilite %85 iken MSI %15 oranındadır. Sporadik kolon karsinomunda da bu oranlar benzerdir (17).

APC kaybı sporadik kolon karsinomunda erken bulgu iken kolitle ilişkili displazi ve karsinomda bu bulgu daha geç görülür.

Kolitle ilişkili kanserde p53 mutasyonu önemli bir adımdır ve p53'ün allelik delesyonu bu kanserde yaklaşık %50-85 oranında görülür (18). Kolektomi spesmenleri dikkatle incelendiğinde p53 mutasyonunun tümör oluşumunun erken evresinde aneuploididen önce meydana geldiği görülmüştür (Şekil 1). Aslında p53 mutasyonu, ÜK'lı hastaların %50'sinden fazlasında kanserin olmadığı inflame mukozada bulunmuştur. Bu da, kronik inflamasyonun bu mutasyonlara neden olabileceğini göstermektedir (19).



Şekil 1. Sporadik kolon kanseri ve kolitle ilişkili kolon kanserinin moleküler patogenezi (16).

DNA metilasyonu da kolitle ilişkili kanserin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (Şekil 1). ÜK'lı hastaların mukozaları boyunca bazı genlerde displazinin öncüsü olan CpG adacıklarının metilasyonu bulunabilmektedir (20).

Oksidatif Stres

Kromozomal, MSI ve CpG adacık metilasyonunun indüklenmesine ilaveten (Şekil 1) inflamasyon, oksidatif stres yoluyla kolon karsinogenezine katkıda bulunur. İBH, kronik inflamasyonun kanser riskini artırdığı oksiradikal yüklü bir hastalık olarak düşünülmektedir (21). Oksidatif stres, kolit patogeneziye katkıda bulunarak hücrel hasara ve sonuçta da, kolon karsinogenezine neden olur (Şekil 2).

Kolit, genetik eğilimli kişilerde çevresel etkenlerle [örn. gastrointestinal enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflatuvar ilaç

(NSAİİ) kullanımı, diğer çevresel toksinler] tetiklenir (23). Çeşitli çevresel faktörlerle modifiye edilen komensal bakteriler, doğal ve adaptif immün cevabı hiperaktif ederler. Basitleştirilmiş olarak; doğal immün sistem, intestinal inflamasyonun başlamasına, oysa adaptif immün cevap kronik inflamasyonun sürmesine katkıda bulunur.

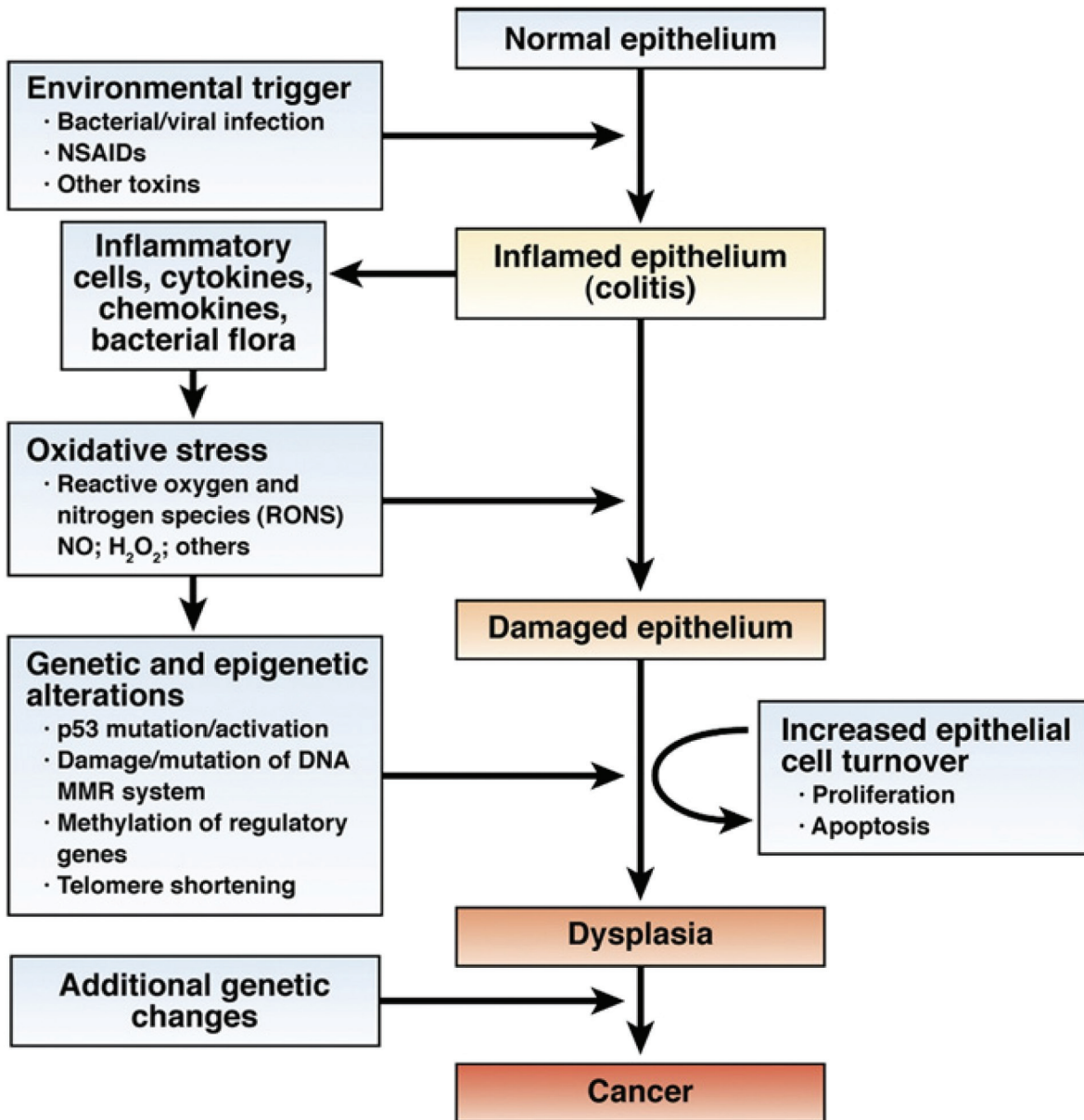
İmmün Cevap

Doğal ve adaptif immün sistemin proinflamatuvar faktörleri kolon neoplazisinin gelişmesine ve büyümesine katkıda bulunur. Aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden salgılanan TNF- α , TNF-reseptörlerine (TNF-R) bağlanır, DNA hasarı yaparak inflamasyon ve kolitle ilişkili kanseri tetikler. Anjiogenezisi uyarır ayrıca yine anjiogenezisi ve tümör büyümesini uyararak COX-2 ekspresyonunu da indükleyebilir. TNF-R1 aktivasyonu, karsinogenezise katkıda bulunan transkripsiyon

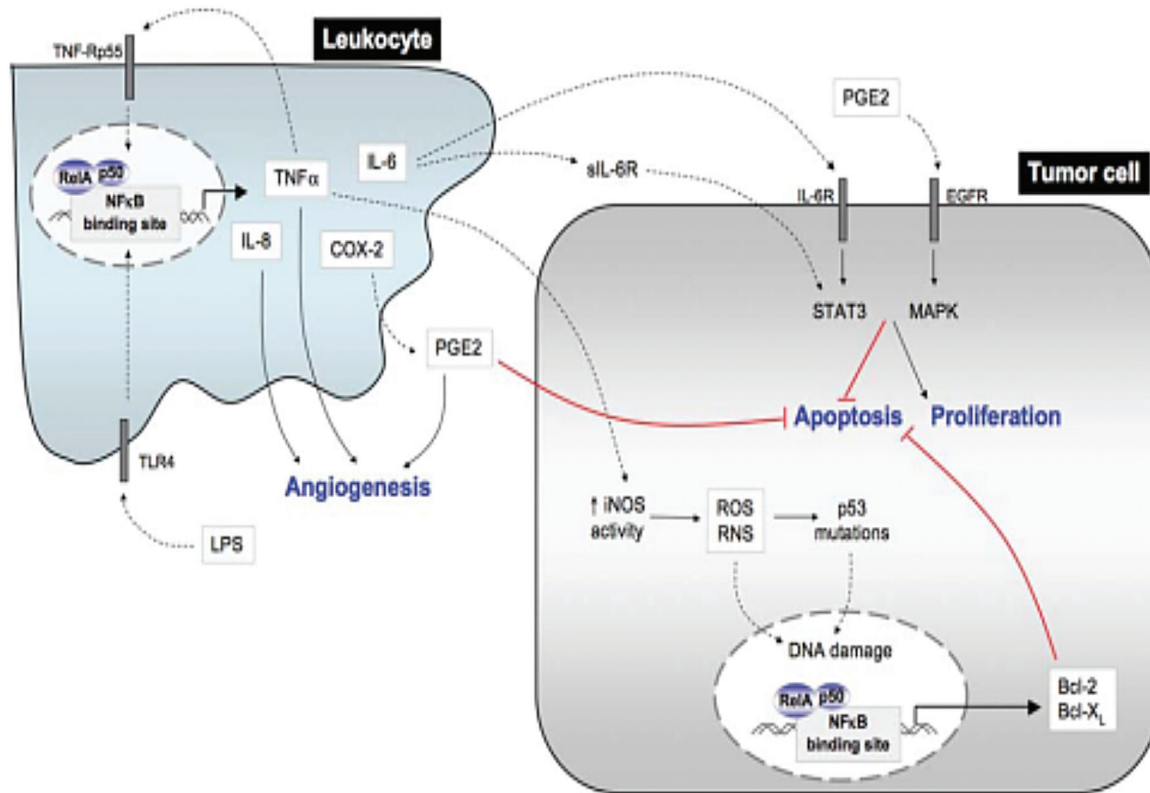
faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna neden olur. Aktive NF- κ B, İBH'lı hastaların biyopsi örneklerinde enterositlerde ve lamina propria makrofajlarında ortaya çıkarılmıştır (24). İmmün sistem hücrelerinde NF- κ B'nin aktivasyonu, interlökin (IL)-6 gibi sitokinlerin yapımına yol açar. İmmün hücreler tarafından IL-6 yapımı, inflamasyon ortamında epitelyal tümör hücrelerinin gelişimine ve büyümesine katkıda bulunurken, epitelyal hücreler tarafından IL-6 yapımı inflamasyon olmaksızın da epitelyal karsinogeneze katkıda bulunur (25).

NF- κ B'nin proinflamatuvar sitokinler veya LPS tarafından aktivasyonu, angiogenesis ve tümör hücre yaşam süresi ile proliferasyonunu; sitokin kodlayan genlerin lökosit ekspresyonunu ve IL-6, IL-8, TNF- α , COX-2 gibi büyüme faktörlerini regüle eder.

Doğal immün cevaba ek olarak, adaptif immün cevap da kolite ilişkili kanser gelişimine katkıda bulunur. Regülatuar T hücrelerin antiinflamatuvar etkisi vardır, kolite ve kolite ilişkili kansere karşı koruyucudur.



Şekil 2. İBH'lı hastalarda inflamasyondan kansere gidiş basamakları (22).



Gastrointestinal Mikroflora

İnestinal mikrobiotanın, sadece kolit değil aynı zamanda neoplazi gelişimine de önemli katkıları vardır. Deneysel kolit modellerinde komensal bakteriler veya spesifik bakteriler (*Helicobacter hepaticus* gibi) inflamasyonun başlamasında, displazi veya kanserin gelişmesinde gereklidir. Bu bakterilerin yokluğunda ne kolit ne de neoplazi gelişir (22). IL-10 alımı, koliti düzeltmiş, tümör gelişmesini kolit gelişmiş olsa bile %50 oranında azaltmıştır (27).

Probiyotikler mukozal inflamasyonu azaltırlar. Mikroplar, protektif (tolerojenik) ve agresif (proinflamatuvar, protümörojenik) flora arasındaki dengeyi bozarak veya komensal bakterilerin sayısını, çeşitliliğini ve stabilitesini değiştirerek (disbiozis) kolon karsinogenezisine katkıda bulunurlar.

Kolonla ilişkili kolon karsinogenezisinde kemokinlerin potansiyel rolü, karsinogenezisi indükleyen inflamasyonun uyarılması ile ilgilidir.

İzlem ve Etkinliği

Şimdilerde dokümente edilmiş, izlem kolonoskopisi ile KRK gelişme riskinde ve ölüm riskinde azalmanın gösterildiği randomize çalışmalar yoktur. 1966-2005 yılları arasında yayınlanmış literatürlerde izlem kolonoskopisinin ekstensif ülseratif kolitte yaşam süresini uzattığına dair bir delil yoktur (28). Bununla birlikte izlem altındaki hastalarda erken evrede ortaya çıkarılan kanserlerde prognozun daha iyi olduğuna dair de deliller vardır.

Günümüzde randomize kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen İBH'da izlem kolonoskopisi halen displazi ve kanserin ortaya çıkarılmasında en iyi metot olarak düşünülmektedir.

Ülseratif Kolitte Displazi

Riddell ve arkadaşları, 1983 yılında lamina propriada invazyon olmaksızın bazal membranla sınırlı epitelyumdaki neoplaziyi displazi olarak tanımlamışlardır (29). Displazi bugün

genellikle neoplastik değişikliğin derecesine göre indefinite, low grade (LGD) veya high grade (HGD) displazi olarak sınıflandırılır. LGD ve HGD'nin ayırımında patologlar arasında görüş birliği her zaman olmamaktadır.

Displazinin inflame flat mukozadan doğduğu, bir nodül ya da polip şeklinde büyüdüğü düşünülmektedir. Bu lezyonlar, önceleri sıklıkla DALM (displazi ile ilişkili lezyon veya kitle) olarak isimlendirilirdi. DALM'ın tek bir tanımı olmamasına karşılık bunlar tipik olarak flat veya sessil lezyonlardır, sıklıkla kenarları net tanımlanamaz ve kronik kolit alanında oluşurlar. Kilitli hastalarda ayrıca kilitli olmayan hastalardaki adenomlara benzer şekilde sporadik adenomlar da gelişebilir. Bunlar genetik olarak sporadik adenomlara benzerler ve sıklıkla ALM (adenom benzeri kitle) olarak isimlendirilirler. ALM ve DALM terimleri son zamanlarda eski önemlerini kaybetmiştir. Kilitteki displazi artık daha yaygın olarak "flat" veya "elevated" (kabarık) olarak değerlendirilmektedir. Flat displazi açık bir lezyonun olmadığı genellikle random alınan biyopsilerde tanının konduğu tiptir.

Displazinin Önemi

Kilitli bir hastada displazinin bulunması KRK riskini gösterir. Bir seride ÜK tanısından 16 yıl sonra LGD ortaya çıkmış ve displazinin başlangıcından 6 yıl sonra da kanser gelişmiştir (30). Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde LGD'nin hayat boyu KRK gelişimi açısından 9 kat risk taşıdığı (31), buna karşılık ABD'den bir çalışmada flat LGD'si olan 6 hastanın ortalama 18 yıllık izleminde kanser gelişmediği gösterilmiştir (32). Benzer şekilde İngiltere'de LGD'si olan kilitli bir hasta kohortunda 10 yıllık izlemde hastaların %10'unda HGD veya KRK'ya gidiş gösterilmiştir (33). Bu veriler, LGD'nin relatif olarak benign bir oluşum olduğunu gösterse de LGD nedeni ile kolektomiye giden hastaların %20'sinde KRK saptanmıştır (34,35). Unifokal ve multifokal LGD'nin HGD veya kansere dönüş riskinin benzer olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda 'Low Grade Tubulo-Glandüler Adenokarsinom' (LGTGA), LGD ile birlikte tanımlanmıştır. LGTGA, ÜK veya CH'da gösterilen iyi-differansiye kolonik kanserin nadir bir tipidir.

HGD, kansere ilerleyişte LGD'den daha risklidir. HGD nedeni ile kolektomiye giden hastaların %42-67'sinde KRK saptanmıştır (36).

Displazinin Patogenezi

Displazinin patogenezi karışıktır. Sporadik kolon kanserindeki adenom yolağı ile ortak tarafları vardır. Klonal kromozomal değişiklikler, tümör supresör genlerin inaktivasyonu ve proliferasyon belirteçlerindeki değişiklikler anahtar rol oynarlar. Tümör supresör genin inaktivasyonu, sporadik kolon kanserinde olduğu gibi kilitli ilişkili kolon kanserinde de anahtar rol oynar. Sporadik KRK gelişmesinde aberant kript odakları tanımlanmaktadır, bunlar aynı zamanda kilitli ilişkili karsinogeneziste de rol oynayabilirler.

ENDOSKOPİK İZLEM

Endoskopik izlem programları, premalign değişikliklerin veya malignitelerin hastalığın erken evresinde ortaya çıkarılabilmesi için tasarlanmıştır.

Displazinin tanısı, patologlar arasında tanı farklılıklarının bulunması nedeni ile en az iki patolog tarafından doğrulandıktan sonra kesinleştirilmelidir.

Günümüzde displazinin ortaya çıkarılmasında seçilmiş yöntem endoskopik izlemdir. AGA (American Gastroenterological Association)'nın İBH'da KRK'nın tanı ve tedavisi ile ilgili rehberinde tarama kolonoskopisinin hastalığın başlangıcından sonra maksimum 8 yıl sonra yapılması önerilmektedir.

İzlem, sol kolon veya ekstensif tutulumlu hastalar için önerilmektedir. AGA'ya göre ekstensif kolonik biyopsiler displazinin taranması için alınmalıdır; tarama hastanın özelliklerine göre 1-3 yıllık intervallerle yapılmalıdır. Kromoendoskopi, random biyopsilere alternatif olarak önerilmektedir.

Random Biyopsi Protokolleri

Rehberlerin çoğu random biyopsiler için her 10 cm'de 4 biyopsi alınmasını önerir. Ancak bir displazinin ortaya çıkarılabilmesi için birçok random biyopsinin alınmasına ihtiyaç olmaktadır ki bu da klinik ve maliyet olarak birçok güçlüğe yol açmaktadır. Bir çalışmada displazinin %95 sensitivitede ortaya çıkarılabilmesi için 64 biyopsi alınması gerektiği gösterilmiştir (37). Geniş serili bir prospektif çalışmada random biyopsi protokolü ile kromoendoskopi karşılaştırılmış ve yaklaşık 3000 random biyopside hiç displazi bulunmamıştır (38).

Hedef Biyopsiler

Yeni çalışmalar göstermiştir ki displazi ile ilişkili mukozal değişiklikler genellikle endoskopik olarak ortaya çıkarılabilir.

Bilhassa özellikli endoskopik teknikler kullanılırsa. Çalışmalarda displazinin %59-88 oranında görülebilir olduğu saptanmıştır (39).

İzlem stratejilerini düzelterek iki tip değişiklik bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kolon epitelindeki anormallikleri ortaya çıkaran özellikli endoskopik teknikler ki bunlar kromoendoskopi, “narrow band imaging (NBI-dar bant görüntüleme)”, floresans ve otofloresanstır. İkinci grup teknikler ise magnifiye endoskopi, NBI ve konfokal endomikroskopi gibi epitelyumdaki anormallikleri daha ileri tetkiklerle ortaya çıkaran tekniklerdir. Bu iki basamaklı teknikler kullanılarak kolondaki düzensizlikler taranabilir ve displazi ihtimalinin yüksek olduğu doğru yerden biyopsiler alınabilir.

Kromoendoskopi

Metilen mavisi veya “indigo carmine” gibi boyalar veya yüzey renklendirici ajanlar kullanarak mukozal anormallikleri daha iyi görüntülemek amacıyla yapılır. Çekuma varıldığında kısa segmentler halinde kolon boyanır ve tekrar incelenir. Tüm kolon boyanıp incelenene kadar işleme devam edilir.

‘İndigo carmine’de mukozal anormallikler boyanırken, metilen mavisinde normal mukoza boyanır, anormal mukoza boyanmaz. Kolitli hastalarda metilen mavisinin her hangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. İndigo carmine’in güvenilirliği ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır.

Ekzofitik polipoid lezyonlar, konvansiyonel kolonoskoplarla

kolayca tanınırken flat lezyonlar için daha fazla deneyim ve çaba gerekmektedir. Konvansiyonel kolonoskoplarla intraepitelyal neoplazilerin yalnızca %20-50’sinin tanınabildiği bildirilmektedir (40). Kromoendoskopinin magnifiye cihazlarla yapılması neoplastik değişikliklerin saptanma oranını arttırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kromoendoskopinin normal kolonoskopiye göre displaziyi daha iyi ortaya koyduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kromoendoskopi random biyopsilere göre displaziyi 2.5 kat daha fazla ortaya koymuştur (38). Bir başka çalışmada da ÜK ve CH’lı 102 hastada metilen mavisi ile yapılan kromoendoskopide random biyopsilere göre displazi 5.7 kat daha fazla bulunmuştur (41).

Standart kolonoskopla kromoendoskopi süresi 11-15 dakika arasında bulunmuştur (40). Magnifiye kromoendoskopi muayene süresini uzatır. Keisslich ve arkadaşları random biyopsi ve magnifiye kromoendoskopinin birlikte yapıldığında total sürenin 44 dakika olduğunu saptamışlardır (42).

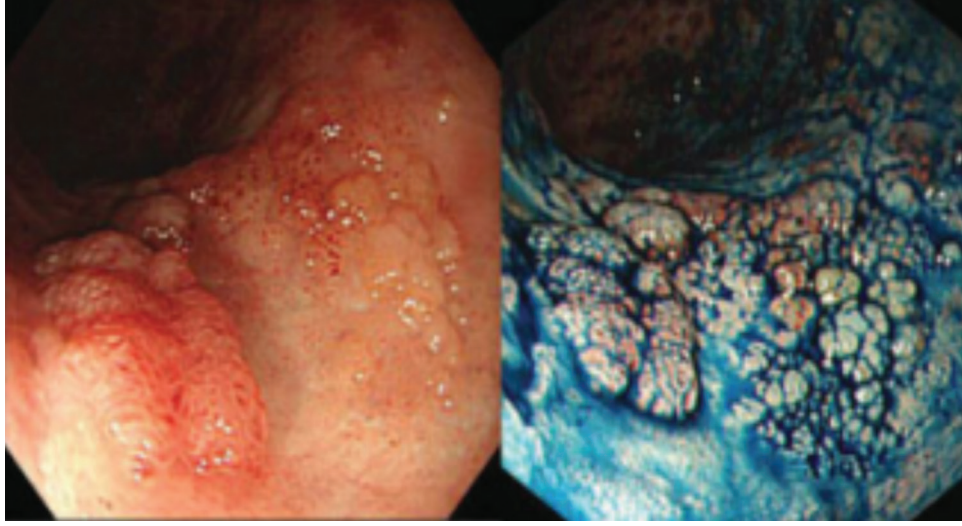
Kontrast artırıcı boyalar ve magnifikasyon, kolonun mukozal yüzeyindeki pit paternini -ki bunlar Lieberkühn kriptlerinin mukozal yüzeye açıldıkları yerdir- mukozanın mikroskopik görünümü şeklinde gösterir. Bu pit paternleri ile flat ve deprese neoplazmların morfolojik bulguları Kudo ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır (43).

Pit patern klasifikasyon sisteminde 5 tip, çok sayıda da sub-tipler vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Pit patern klasifikasyonu için modifiye Kudo kriterleri (43)

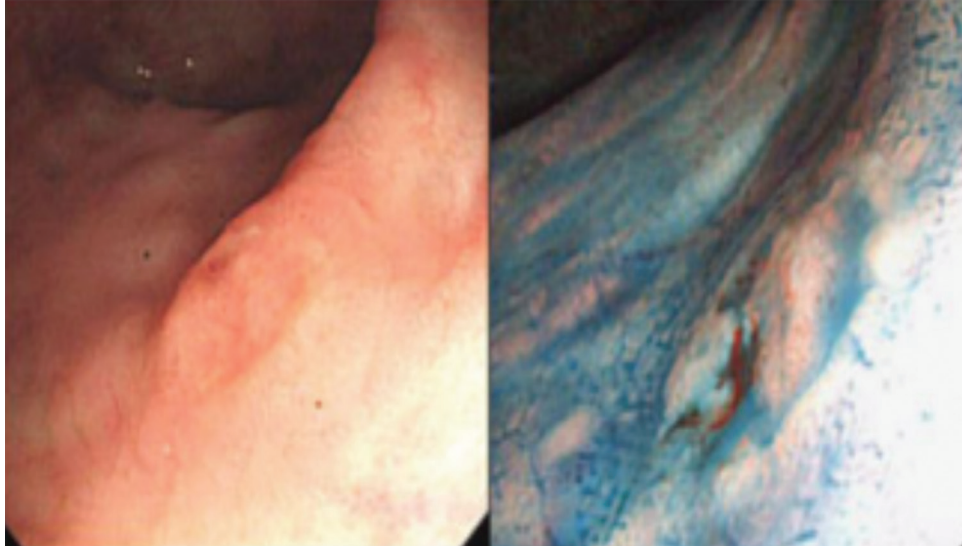
Pit Tipi	Tanımlama	Morfolojik Görünüm
I	Yuvarlak ve regüler pitler	
II	Yıldız veya soğan biçiminde pitler	
III s	Tip I’den daha küçük yuvarlak, kompakt pitler	
III L	Tübüler/büyük pitler	
IV	Elonge/sulkus/büyük	
V	İrregüler, çeşitli büyüklüklerde	

Tip I (yuvarlak pitler) ve Tip II (yıldız) pit paternleri benign histolojiyi klasifikasyonda neoplastik lezyonların benign lezyonlardan ayırt edilmesindeki sensitivite %91, spesifite %73’dür.



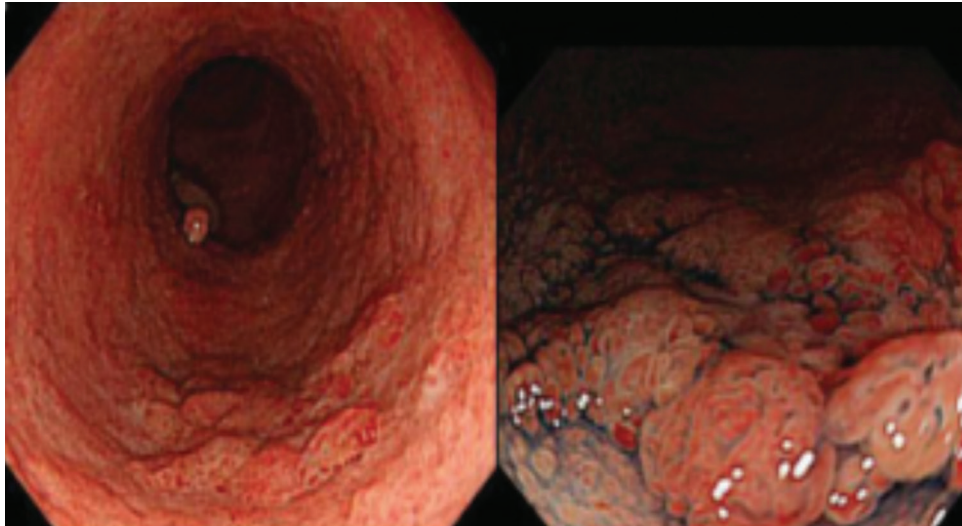
*Inflamm Bowel Dis Vol: 14 No:2 February 2008

Resim 1. Sigmoid kolonda kabarıklık lezyonu. Histolojik tanı, high grade displazi. Solda konvansiyonel, sağda kromoendoskopi*



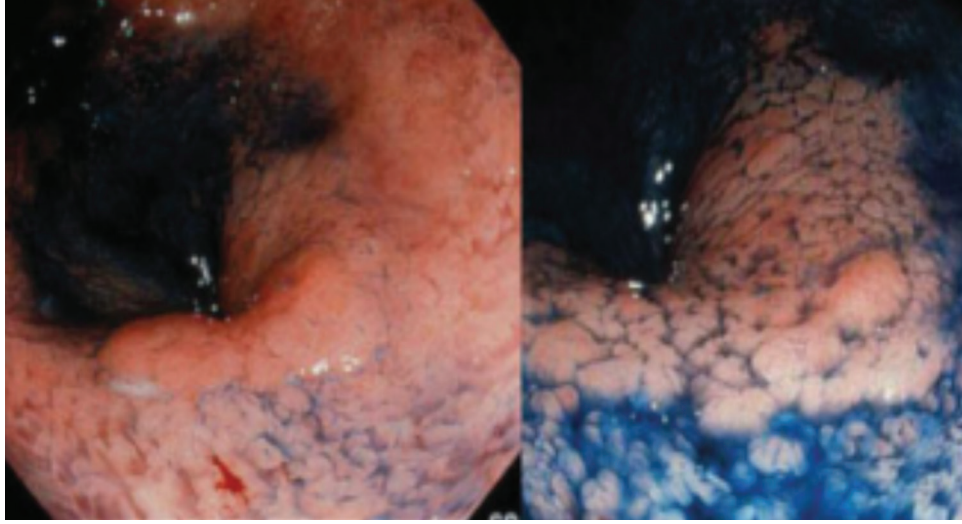
*Inflamm Bowel Dis Vol: 14 No:2 February 2008

Resim 2. Ekstensif kolitli bir hastada deprese lezyon. Histolojik tanı orta derecede differansiye adenokarsinom. Solda konvansiyonel, sağda kromoendoskopi*



*Inflamm Bowel Dis Vol: 14 No:2 February 2008

Resim 3. Sigmoid kolonda hafif kabarıklık lezyonları. Histolojik tanı, high grade displazi. Pit paterni Tip IV.*



Resim 4. Sigmoid kolonda hafif kabarıklık lezyonları. Histolojik tanı, high grade displazi. Pit paterni Tip IV.*

*Inflamm Bowel Dis Vol: 14 No:2 February 2008

Narrow-Band Imaging-Dar Bant Görüntüleme

NBI'da optik filtreler kullanılarak vasküler ağı ve mukozal düzensizliklerin görülebilirliği artırılmaktadır. Bir Japon çalışma grubu, kolonik mukozal paterni bal peteği, villöz ve tortioz olarak sınıflandırmıştır. Bunların çalışmalarında uzun zamandır izlenen 46 ülseratif kolit hastasında en fazla displazi, bal peteği ve villöz paterni göre tortioz paternde görülmüştür (%8'e karşılık %4). Displazi, kabarıklık lezyonlarında (%10) flat lezyonlara (%1.1) göre daha fazla görülmüştür (44). Son çalışmalarda kolitli hastalarda displazi izleminde NBI ile kromoendoskopiye göre daha az displastik lezyon saptanmaktadır. Dolayısıyla NBI kromoendoskopiye alternatif olarak önerilmemektedir (45).

Floresans ve Otofloresans Görüntüleme

Floresansın kısa dalga boyu ışınları absorbe etme yeteneği vardır. Bu, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) gibi ajanların alımı ile veya dokudaki intrinsek moleküllerle ilişkili olabilir ki bu sonuncusu otofloresans olarak isimlendirilir. Displastik veya neoplastik dokunun floresans yoğunluğu, normal doku ile kıyaslandığında farklı olarak bulunur. Otofloresanstaki bu farklılık, özel ekipman kullanılarak ortaya çıkarılır. Her iki tekniğin hiperplastik ve adenomatöz poliplerin ayırt edilmesinde; son zamanlarda da kolitle ilişkili displazi izleminde yararlı olduğu gösterilmektedir (46).

Konfokal Endomikroskopi

Konfokal endomikroskopi, endoskopistlere mikroskopu getiren yeni bir sistemdir. Bu görüntülemeye lazer, intravenöz

fluoresin ve özel boya teknikleri kullanılarak sellüler ve sub-sellüler detayların vizualizasyonu sağlanır. Bu sistemle 1000 kez büyütme ve fokal lazer tatbiki ile maksimum kalınlığı 0.25 mm olan önden mukozal görüş elde edilebilir. Aynı anda yapılacak olan histolojik değerlendirme için önemli bir histolojik eğitim gerekir.

Kiesslich ve arkadaşları kolitli hastaların izleminde konfokal endomikroskopinin sensitivitesini %97, spesifitesini %99'dan fazla bulmuşlardır (47). Bu yöntem, çok zaman alıcı ve deneyim gerektirdiğinden kullanımı ancak özel merkezlerle sınırlıdır.

DISPLAZİNİN YÖNETİMİ

Flat Displazinin Yönetimi

Yönetim planının yapılabilmesi için önce belirsiz displazi, LGD ve HGD'nin risklerinin ortaya konması gerekir.

HGD, farklı tanımlanmış bir lezyon değildir. Sıklıkla flat displazi olarak tanımlanır ve yüksek riskle birliktedir, seçilecek tedavi de genellikle kolektomidir.

LGD'nin yönetimi daha tartışmalıdır. Şimdiki rehberler flat LGD'nin tedavisinde kolektomi önermektedirler (48). Çok daha yeni olarak LGD'nin doğal seyrini bildiren raporlardaki değişkenlikler nedeni ile AGA rehberleri kişisel yaklaşımları önermektedir (49).

Belirsiz displazinin ideal tedavi yönetimine ait stratejilerle daha az ilgilenilmiştir. Belirsiz displazi, negatif displazi ile aynı

anlama gelmemektedir. Bir çalışmada, belirsiz displazisi olan hastaların %28'inde daha sonra HGD gelişmiş ve %9'u kansere ilerlemiştir (50). Bu hastaların yakın izlemi gerekir.

Kabarık Lezyonların Yönetimi

Endoskopik olarak görülebilen lezyon veya kitlesi olan kolitli hastalarda fokal displastik bir alan varsa öne çıkan görüş kolektomidir. Bu strateji, bir vaka serisinde DALM nedeni ile kolektomiye giden hastaların %43'ünde aynı zamanda kolonik karsinom bulunmasından kaynaklanmaktadır (50).

Post inflamatuvar polipler, genellikle düşük malign potansiyele sahiptirler.

Torres ve arkadaşları kolitli 59 hastada 89 polip rezeksiyonu yapmışlar ve eğer bu lezyonlar kolitik mukozanın dışındaki alanlarda lokalize ise sonrasında displazi veya kanser gelişme riski bulunmamıştır (51).

Rubin ve arkadaşları kolitik mukozadaki poliplerin polipektomisinin de güvenli olduğunu göstermişlerdir. Bunların 4 yıllık izleminde kanser veya HGD'ye ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (52).

HGD'si olan kabarık displastik lezyonlar, endoskopik rezeksiyon için uygun olabilirler. Blonski ve arkadaşlarının serisinde (53) kabarık lezyonu HGD olarak tanımlanan 9 hastanın 6'sı polipektomi ile tedavi edilirken 3'ü kolektomiye gitmiş. 3 kolektomi materyalinde karsinom bulunmamış, kalan hastaların 6 yıllık izlemlerinde karsinoma rastlanmamıştır. Bu çalışmalar göstermektedir ki eğer flat displazi yoksa kolonik lezyonlar (kolit alanında olsa bile) güvenli olarak endoskopik polipektomi ile tedavi edilebilir. Bu hastalarda kolonun herhangi bir yerinde sık olarak neoplazi gelişebileceği için yoğun endoskopik izlemleri gerekir. Flat displazinin olmadığını kanıtlamak için lezyonun çevresinden ve kolonun diğer bölgelerinden biyopsiler almak gerekir.

Son dekatta displastik lezyonların tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyonun (EMR) güvenli olduğuna dair raporlar bildirilmektedir. Geniş serili bir raporda (54) 4.8 yıllık bir izlemde kolitteki EMR sonuçları, sporadik lezyonlardaki EMR sonuçları ile karşılaştırıldığında kolitte daha yüksek rekürrens oranları görülmüştür (%14'e karşılık %0). Endoskopik submukozal diseksiyon EMR'yi tamamlayıcı olabilir. Smith ve arkadaşları (55), yeni yayınladıkları bir raporda endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve EMR kombinasyonunu kul-

lanarak koliti ve mukozal fibrozisi olan hastalarda adenoma benzer kitle (ALM)'yi çıkarmışlardır. Lezyonların %78'i 'en-blok', kalanlar da 'piece-meal' rezeksiyonla çıkarılmıştır.

Restoratif Proktokolektomiden Sonra (İleoanal Poş) Rezidüel Kanser Riski

Restoratif proktokolektomi, ÜK'de en sık kullanılan operasyondur. Operasyondan sonra kalan rektal mukozada kanser riski vardır, fakat nadirdir (%0-4.5). Kanser hem stapler kullananlarda hem de elle anastomoz yapılanlarda görülmekte hatta mukozektomi yapılanlarda bile görülebilmektedir. Poştaki kanser, sıklıkla inflamasyonun sürmesi durumunda ve PSK'da görülmektedir. Eğer bu hastalarda orta ve şiddetli poştikle birlikte şiddetli villöz atrofi (Grade C mukoza) varsa yüksek riskli olarak kabul edilmelidir (56). Rektal kaf'ın (cuff) endoskopik izleminin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bunun yararlı ve maliyet etkin olduğu tartışmalıdır (57).

Crohn Hastalığında Kanser Riski

Hastalığın yaygınlığına ve süresine bağlı olarak CH'da da kanser riski artmıştır. Yaygın CH'da risk normal popülasyona göre 18 kat artmış bulunmuştur (58). CH'da kanser izlemi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Crohn kolitli hastaların endoskopik izlemlerinin sonuçlarının yayınlandığı yeni bir seride, 259 hastaya 1424 kolonoskopi yapılmış, başlangıç kolonoskopilerinde 18 vakada displazi ve 3 vakada da kanser bulunmuştur. İzlem kolonoskopilerinde ise bunların dışında 22 vakada LGD, 4 vakada HGD, 4 vakada da kanser saptanmıştır. Displazi ve kanser için kümülatif risk, bir negatif başlangıç kolonoskopisinden sonra 10. kolonoskopide %25 olarak bulunmuştur (59).

İZLEM STRATEJİLERİ

Başlangıç İzlem Kolonoskopisi

ÜK'li tüm hastalara semptomların başladığı tarihten itibaren 8. yılda tarama kolonoskopisi yapılmalıdır. Tarama kolonoskopisinin amacı hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması, riskin belirlenmesi ve daha sonraki tedavinin planlanmasıdır. Tarama kolonoskopisi hastalık yaygınlığını tanımlamak için eğer mümkünse hafif aktiviteli dönemde yapılmalıdır. Daha sonraki izlem kolonoskopisinin ise hastalığın sessiz döneminde yapılması önerilir. Başlangıç izlem kolonoskopisi normal olan hastaların %75'inde 2-5 yıl sonraki kolonoskopileri

Tablo 2. Risk bazında tarama intervalleri (60)

Risk Grubu (Tarama Intervalleri)	Klinik ve Endoskopik Bulgular
Çok yüksek (3-6 ay)	Endoskopik bulgular - Cerrahi yapılamayan kesin displazisi olan hastalar - Son kolonoskopide displastik lezyon çıkarılan hastalar - Darlıklar
Yüksek (12 ay)	Klinik bulgular - Birinci derece yakınlarında 50 yaşından önce KRK aile öyküsü olanlar - PSK veya PSK nedeni ile karaciğer transplantasyonu geçirenler Endoskopik bulgular - Pankolit (ÜK veya CH) ile belirgin inflamasyon veya postinflamatuvar değişiklikler - Tübüler kolon veya - Multipl psödopolipler
Orta (2-3 yıl)	Klinik bulgular - Birinci derece yakınlarında 50 yaşından önce KRK aile öyküsü olanlar Endoskopik bulgular - Makroskopik olarak sessiz pankolit
Düşük (5 yıl)	Endoskopik bulgular - Sol kolon tutulumlu veya distal ÜK veya Crohn koliti - Endoskopik (makroskopik) ve histolojik olarak en az bir izlem kolonoskopisinin normal olması

normal bulunmuştur (29). PSK'sı olan İBH'lılarda kanser riski, olmayanlara göre daha fazladır. Daha önce KRK geçiren veya birinci derecede yakınlarında KRK öyküsü olanlarda hastalık distal veya sol kolon tutulumlu dahi olsa tarama kolonoskopisi, başlangıç kolonoskopisinden kısa bir süre sonra yapılmalıdır.

İzlem Kolonoskopisinin Devamı

Önceleri hastaların çoğuna aynı intervallerle izlem kolonoskopisi önerilirdi. Ancak bu önerilerin aksine şimdi riske göre süre belirlenmektedir. Bu süre AGA rehberinde yayınlanmıştır (48). Hastalar, tarama intervallerini tanımlayabilmek için klinik ve endoskopik bulgulara göre 4 risk grubuna ayrılmıştır (Tablo 2).

DİSPLAZİNİN TEDAVİSİ

Flat mukozada displazi bulunduğu histoloji, ikinci bir patoloj tarafından incelenmelidir. Eğer HGD doğrulanırsa kolektomi önerilir. Kolektomi aynı zamanda flat mukozada LGD olan hastalara da önerilir. Fakat bu yaklaşım bireyselleştirilebilir. LGD'li hastalarda belirgin inflamasyon varsa medikal tedavi uygulanmalı ve 3 ay sonra endoskopi tekrarlanmalıdır. LGD'li hastalarda KRK için diğer risk faktörleri de varsa

kolektomi önerilir. Cerrahiyi kabul etmeyen hastalara 6 aylık başlangıç izlem kolonoskopileri yapılmalı ve sonrasında da izleme devam edilmelidir.

Belirsiz displazide eğer klinik risk profili yüksekse 3 ay içinde endoskopi tekrarlanarak daha fazla biyopsi alınmalıdır. Eğer klinik risk profili düşükse bu değerlendirme 6 ay sonraya ertelenebilir. Eğer belirsiz displazi önemli bir inflamasyon zemininde bulunmuşsa medikal tedavi uygulanmalı ve endoskopi 3 ay içinde tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan muayenede displazi bulunmazsa 12 ay sonra tekrar endoskopi yapılmalıdır. Devam eden belirsiz displazi 6 ayda bir düzenli izlem kolonoskopisi gerektirir.

Tipik psödopolip olmayan herhangi bir polip, uygun polipektomi teknikleri kullanılarak çıkarılmalıdır. Büyük polipler veya bunların anormal mukozal paternleri varsa bunlar kalıcı boya ile işaretlenmelidirler. Etraflarındaki alanlardan multipl biyopsiler alınmalıdır. Displaziyi dışlamak için kolonun diğer bölgelerinden de multipl biyopsiler alınmalıdır. Eğer endoskopist polip alanındaki lezyonu rezeke edemezse bu alanı boya ile işaretlemeli ve daha deneyimli bir merkeze referetmelidir. Lezyonun etrafındaki dokuda veya kolonun herhangi bir yerinde flat displazi bulunursa kolonoskopi önerilmelidir.

Darlıklar

ÜK'de darlıklar özellikle hastalığın ikinci dekatından sonra gelişmişse neoplazi için yüksek risk taşır. Maligniteyi ekarte etmek için multipl biyopsiler alınmalıdır. Darlık lokalizasyonuna göre bu işlemi daha kolay yapabilmek için gastroskop veya pediatrik kolonoskop kullanılabilir. Histolojik olarak malignite dışlanmış olsa bile bu hastalar düzenli olarak değerlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Lutgens et al. Inflamm Bowel Dis 2013 Mar; 19(4): 789-799
2. Ullman T.A, Itzkowitz S.H. Intestinal Inflammation and Cancer. Gastroenterology 2011; 140 : 1807-1816
3. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS et al, Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted 1-Country, Minnesota. Gastroenterology 2006; 130 (4):1039-1046.
4. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48(4):526-535
5. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population-based study. Gut 1997; 41(4):522-525.
6. Askling J, Dickman PW, Karlen P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001;120(6): 1356-1362.
7. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126(2):451-459.
8. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2003;9:351-355.
9. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2005;100:1345-1353.
10. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1225-1230.
11. McKenzie SM, Doe WF, Buffinton GD. 5-aminosalicylic acid prevent-oxidant mediated damage of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in colon epithelial cells. Gut 1999;44:180-185.
12. Brown JB, Lee G, Managlia E, et al. Mesalamine inhibits epithelial β -catenin activation in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 2010;138:595-605
13. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:202-209.
14. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1015-1021.
15. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2003;124: 889-893.
16. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:553-571

Psödopolipler

Multipl psödopoliplerin endoskopik olarak değerlendirilmeleri güçtür. Büyük psödopolipler veya non-benign pit paterni olanlardan biyopsi alınmalıdır veya çıkarılmalıdır. PSK, KRK aile öyküsü, kolonik darlık gibi yüksek riskli durumlarla birliktelik varsa sık izlem veya kolektomi önerilir.

17. Willenbacher RF, Aust DE, Chang CG, et al. Genomic instability is an early event during the progression pathway of ulcerative colitis-related neoplasia. Am J Pathol 1999;154:1825-1830.
18. Burner GC, Rabinovitch PS, Haggitt RC, et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. Gastroenterology 1992;103:1602-1610.
19. Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Increased p53 mutation load in non-cancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. Cancer Res 2000;60:3333-3337.
20. Issa JP, Ahuja N, Toyota M, et al. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. Cancer Res 2001;61:3573-3577.
21. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nature Rev Cancer 2003;276:276-285.
22. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287:G7-G17.
23. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007;448:427-434.
24. Kim YJ, Hong KS, Chung JW, et al. Prevention of colitis-associated carcinogenesis with infliximab. Cancer Prev Res 2010;3:1314-1333.
25. Grivennikov S, Karin E, Terzic, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Cancer Cell 2009;15:103-113.
26. O'Conner PM, Lapointe TK, Beck PL, et al. Mechanisms by which inflammation may increase intestinal cancer risk in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(8):1411-1420.
27. Berg DJ, Davidson N, Kuhn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(-) TH1-like responses. J Clin Invest 1996;98:1010-1020.
28. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease : Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD000279.
29. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease : standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol. 1983;14:931-968.
30. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. Gastroenterology 1992; 103: 431-438.
31. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 657-668.

32. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 669-676.
33. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow-up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52: 1127-1132.
34. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130: 1030-1038.
35. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of low grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-1319.
36. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994;35:1419-1421.
37. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992; 103:1613-1620.
38. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260.
39. Blonski W, Kundu R, Lewis J, et al. Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:698-703.
40. Ransohoff DF, Riddell RH, Levin B, et al. Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Dis Colon Rectum.* 1985;28:383-388.
41. Marion JF, Wäy J, Present DH, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to Standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol.* 2008 ;103:2342-2349.
42. Kiesslich R, Holtman M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-888.
43. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:95-96.
44. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, et al. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:957-965.
45. Efthymiou M, Allen PB, Taylor ACF. *Inflamm Bowel Dis* 2013, 19;10:2132-2138.
46. Matsumoto T, Moriyama T, Yao T, et al. Autofluorescence imaging colonoscopy for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:640-641.
47. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127:706-713.
48. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(suppl 5):VI-16.
49. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-745.
50. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein Wm. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet.* 1994;343:71-74.
51. Torres C, Antonioli D, Odzi RD. Polypoid displazi and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:275-284.
52. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-1300.
53. Blonski W, Kundu R, Furth EF, et al. High-grade dysplastic adenoma-like mass lesions are not an indication for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:817-820.
54. Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut* 2007;56:838-846.
55. Smith LA, Baraza W, Tiffin N, et al. Endoscopic resection of adenoma-like mass in chronic ulcerative colitis using a combine endoscopic mucosal resection and cap assisted submucosal dissection technique. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1380-1386.
56. Gulberg K, Lindfors U, Zetterquist H et al. Cancer risk assesment in long-standing pouchitis. DNA Aberrations are rare in transformed neoplastic pelvic pouch mucosa. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17:92-97.
57. Mc Laughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, et al. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up – a guide for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:895-909.
58. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut.* 1994;35:1590-1592.
59. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 993-998.
60. Efthymiou M, Taylor A, Kamm MA. Cancer surveillance strategies in ulcerative colitis: The need for modernization. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1800-1813.