

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kansere İzlemi

Doç. Dr. Ahmet TEZEL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Edirne

TARİHÇE

İBH - kanser ilişkisine ait gözlem uzun yıllar önce sine dayanmaktadır. 1925 yılında Crohn ve Rosenberg ilk kez UK'li bir olguda , 1948 yılında bu kez Warren ve Sommers Crohn hastalığında (CH) kolorektal neoplaziyi bildirmişlerdir. Bu gözlemler daha sonra geniş epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır. 1967 yılında Morson ve Pang displazinin gelişebilecek kolorektal malignitenin öncüsü (prekürsörü) olabileceği düşüncesi ile , ilk kez UK olgularında rektal biyopsi ile kanser kontrolünü önermiş, 1977 yılında ise Lennard –Jones günümüzde kullanılan izleme biçimini tarif etmiştir. 1983 yılında "Inflammatory Bowel Disease- Dysplasia Morphology Study Group" (IBD – DMSG) displazi tanımlarını standardize ederek, kanser izleme çalışmalarına önemli katkıda bulunmuştur (1,2).

ÜK OLGULARINDA KANSER RİSKİNİN BOYUTU

Her ne kadar uzun süreli (kronik) UK olgularında kolorektal kanser (CCa) riskinin arttığı bilinse de, bu riskin boyutunu tam olarak hesaplamak güçtür. Bu konuda yapılan çalışmalar hasta serileri veya popülasyon bazlı çalışmalar olarak metodolojik yönden ve hasta seçimi açısından değişiklikler gösterdiği için, elde edilen sonuçlarda farklılıklar doğmaktadır. Belli coğrafi bölgelerde ve belli tedavi protokollerini uygulayan merkezlerde (ör.

daha sık kolektomi yapan merkezlerde Ca gelişimi daha az olacaktır) yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmektedir. Yaklaşık olarak ekstensif ve pankolitli olgularda 20 yıldan sonra % 5 – 10, 30. yıldan sonra % 25 kanser insidansı mevcuttur (1). Başka bir metaanalize göre ise lokalizasyonuna bakılmaksızın bir UK olgusunda 10. yılda % 2, 20. yılda % 8, 30. yılda % 18 kanser gelişme riski vardır (2). Bir çok popülasyon çalışmasında tüm ÜK olgularında kolon kanseri Relatif Riski (RR) normal popülasyona göre 0.9 – 8.3 , ekstensif/pankolitli olgularda 0.8 – 23 kat artmıştır (1).

ÜK OLGULARINDA KOLOREKTAL KANSER GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÜK olgularında CCa gelişme riski homojen değildir. Belli şartlarda bu risk daha da artmakta , ya da azalmaktadır. Bunlar ;

a. Hastalığın anatomik yaygınlığı ne kadar fazla ise CCa gelişme riski o kadar fazladır. Ekstensif / pankolit olgular kanser gelişimi açısından en riskli gruplardır. Proktit ve proktosigmoiditli olguların risk altında olmadıkları kabul edilir (2, 3 – 5). Ekstensif ve ark.1 (6) kolorektal karsinom RR'ini pankolitli olgularda 14.8, sol tipte 2.8, proktitli olgularda 1.7 olarak bildirmişlerdir.

b. Hastalığın süresi uzadıkça kanser riskinin arttığı kabul edilir. Kolorektal kanser riski ilk 8 – 10 yılda çok düşük iken, daha sonra yıllık olarak % 0.5 – 1 oranında artmaktadır.

c. Başlangıç yaşı ve kanser gelişimi riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Devroede ve ark. (7) 15 yaşından önce hastalığın ortaya çıkmasının CCa için ek bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ancak daha sonraki çalışmalarda hastalığın başlangıç yaşı ile CCa gelişimi arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiş, hastalığın süresinin CCa gelişmesinde daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır (1,2,4).

d. İnflamasyonun ağırlığı ve kronik aktif hastalık; inflamasyonun şiddeti, sürekliliği ve kronik aktif hastalığın varlığı ile kanser gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Kronik aktif, medikal tedavisi başarısız, komplikasyonlu gidiş gösteren olgulara kolektomi yapıldığı için, bu gruptaki gerçek kanser sıklığını bilememekteyiz. CCa, daha çok medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen ya da sessiz seyreden olgularda gelişmektedir.

e. Primer sklerozan kolanjit varlığı; ÜK ile birlikte PSC varlığı CCa gelişme riskini arttırmaktadır. ÜK ve PSC olgularında CCa veya displazi gelişme riski 10 yılda %9, 20 yılda % 31, 25 yılda % 50'i bulmaktadır (8). PSC + ÜK olgular ile sadece ÜK olgular karşılaştırıldığında ; ilk grupta diğerine göre 3 – 9 kat daha fazla CCa geliştiği saptanmıştır (9,10) . PSC ile birlikte olan ÜK daha çok erkeklerde, pankolit lokalizasyonlu ve subklinik gidiş göstermektedir. Bu olgularda daha fazla proksimal kolonda yerleşimli Ca saptanmaktadır. PSC ve ÜK olgularında uzun asemptomatik hastalık dönemi, genetik defekt ve safra asidi kompozisyonundaki değişiklikler (sekonder safra asitlerinde artış – deoksikolik asit-) CCa nedeni olabilir.

PSC nedeniyle ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan ÜK olgularında da CCa riskinde artış saptanmıştır. Bu risk yaklaşık her yıl için % 1 olarak bildirilmiştir (11).

f. Coğrafi durum; İngiltere, İsrail , İsveç ve ABD'de CCa insidansı benzer bulunurken, bir doğu Avrupa ülkesi olan Çek Cumhuriyetinde düşük olarak bulunmuştur (2).

g. Ailede CCa öyküsü; Mayo klinikten yapılan bir çalışmada ailesinde CCa öyküsü olan ÜK olgularında iki kat daha sık CCa geliştiği rapor edilmiştir (12). Askling ve ark.'nın (13) 1941 – 1995 yıllarını kapsayan çalışmasında 19876 olgu incelenmiş, birinci derece akrabalarında kolorektal karsinom

öyküsü olan ÜK olgularının , aile öyküsü negatif olanlara göre CCa RR'i 2.5 olduğu bildirilmiştir. Ailede CCa öyküsü olması Crohn hastalarında daha büyük bir risk oluşturmaktadır (RR 3.7) (14). Eğer birinci derece akrabalarındaki kanser 50 yaşından erken ortaya çıkmış ise bu risk 9.2'e yükselmektedir (14).

h. Tedavi biçimi; İnflamasyonu baskılamaya yönelik enerjik bir tedavinin kanser gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir (2). Çevresel faktörlerin de (ör : beslenme biçiminin, fiziksel aktivitenin vb) İBH'da gelişen CCa üzerine etkileri bilinmemektedir (1). Ancak tedavide kullanılan sulfasalazin ve 5-ASA preparatlarının , NSAİİ'ların sporadik kolon kanserlerinde olduğu gibi , kolon kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (1,2). Özellikle sulfasalazin tedavisi ile gelişebilecek folat eksikliğinin CCa riskini arttırabileceği bildirilmiştir (2).

İBH'DA KANSER GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ

İBH'da CCa gelişimini önlemek için iki seçenek mevcuttur. Bunlardan ilki profilaktik kolektomi ikincisi de belirli aralıklarla kanser izlemedir.

Profilaktik kolektomi

Hastalık süresi 8-10 yılı geçmiş, pan/ekstensif kolit ve sol tip ÜK olgularında kolonun tamamen çıkarılması kanser riskini ortadan kaldırmasına karşın oldukça radikal bir yöntemdir. Kanser gelişen olgularının çoğunun klinik olarak silik veya kolaylıkla medikal olarak kontrol altına alınabilir olması, hastaların operasyonu kabul etmemeleri, kolektomi yapılan % 5 olguda poşun çalışmaması ve kalıcı ileostomi gereksiniminin olması, 1/4 olguda poşit gelişme olasılığı, nadiren poş mukozasında ve anal transizyonel zon (ATZ) da kanser gelişme riski nedeniyle profilaktik kolektomi yerine kanser izleme programları daha tercih edilmektedir.

ÜK olgularında kolorektal kanseri izleme (surveillance'sı)

Kanser izlemenin amacı ; kanser gelişme riski olan İBH'lı bireylerde tekrarlayan incelemelerle kanser gelişimini önceden ya da erken evrede saptayıp, kütatif cerrahi girişim şansı yaratmaktır.

İBH'da etkin bir şekilde kanser izleme önemli güçlükler içermektedir. Özellikle ÜK kanlı dışkılamaya ile seyretmektedir. Kanser proksimal kolonda olabilmekte, senkron tümörler daha sık görülmekte, sporadik CCa'dan farklı olarak makroskopik olarak saptanabilen öncül lezyonu (polip /adenom) bu-

lanmamakta, düz bir zeminden çıkmaktadır. Bu nedenle gerek ÜK'de gerekse CH'da kanser gelişimini önceden haber verecek bir belirtece gereksinim vardır. 1967 yılında Morson ve Pang displazinin daha sonra gelişebilecek kanserin öncüsü (prekursoru) olduğunu göstermesi kanser izlemede yeni ufuklar açmıştır (1). Günümüzde düzenli aralarla kolonoskopi yapılarak multipl biyopsilerin alınması ve bu örneklerde displazi araştırılması önerilen izleme biçimidir. ÜK olgularında kanser izlemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaz.

İZLEME STRATEJİSİ ve YÖNTEMİ

Hemen her merkezin kendine özgü bir izleme yöntemi bulunmaktadır. Ama genel olarak kabul gören özellikler aşağıda sıralanmıştır ;

- İzleme en sağlıklı olarak hasta remisyonunda iken yapılır. Çünkü aktif dönemde inflamatuvar değişiklikler ile displastik değişiklikleri ayırmada güçlükler mevcuttur.

- Özellikle pankolit dışı tüm ÜK olgularına 8 – 10. yılda bir indeks kolonoskopi yapılarak hastalığın anatomik yaygınlığı histolojik olarak saptanmalıdır.

- Pan/ ekstensif kolit olgularında 8 -10. yıldan itibaren , sol tip ÜK olgularında ise 15-20. yıldan itibaren kanser izlemeye başlanmalıdır.

- PSC ile birlikte olan olgularda kolonoskopik izleme hemen başlanmalıdır. Çünkü bu olgular hem daha büyük risk altındadırlar, hem de PSC'li ÜK olguların asemptomatik olabileceği için , hastalığın kesin süresi saptanamayabilir.

- İki izleme arasındaki süre 1-2 yıldır. Bazı otörler ilk 10 – 20 yıl arasında 3 yılda bir, 20. yıldan itibaren yıllık izlemeyi önermektedir.

- Tüm kolon incelenmelidir. Çekumdan itibaren 10 cm ara ile randomize, 4 kadrandan biyopsiler alınmalıdır. Bazı çalışmalara göre CcA neoplazilerin > % 50 distal kolonda saptandığında, sigmoid kolondan itibaren 5 cm ara ile biyopsiler alınmalıdır (1,2,15). Her dört kadranda biyopsisi aynı şişeye konup lokalizasyonu belirtilmelidir. Artan biyopsi sayısı displazik değişiklikleri yakalanmasını kolaylaştırmasına karşın, işlem süresini uzatmakta ve maliyeti arttırmaktadır.

- Yukandaki standart biyopsilere ek olarak, kitle lezyonlarından dysplasia associated lesion or mass (DALM) olasılığı nedeniyle, irregüler plaklar-

dan, viliform elevasyonlardan, olağan dışı ülserlerden, striktürlerden biyopsiler alınmalıdır. ÜK olgularında kolon striktürlerinin Ca barındırması nedeniyle, histolojik incelenmesinin büyük önemi vardır. Darlıklar % 5 olguda gelişmekte, 1/4' ünde Ca saptanmaktadır. Özellikle proksimal kolonda lokalize darlıklar CcA riski açısından büyük önem taşımaktadırlar. Kuşku lu lezyonlardan alınan her biyopsi aynı şişeye konulmalı, lokalizasyonu belirtilmelidir.

- Biyopsiler jumbo forsepsle alınarak ezilmeye bağlı artefaktlar minimize edilmelidir.

Başarılı bir kanser izlemede için optimal biyopsi sayısı ne kadar olmalıdır?

Surveillance programlarının major problemi 0.5 – 1 m2 gibi geniş bir yüzeyde , makroskopik bulgular olmayan displazi aranması ve bulma şansının ne olduğudur. On biyopsi örneğinin kabaca mukozal yüzeyin % 0.05'ini araştırdığı düşünülmektedir (1). Minimum 33 jumbo biyopsi % 90 güvenilirlikle, 56 jumbo biyopsi % 95 güvenilirlikle varsa displaziyi saptayabilir, eğer kanser var ise 64 jumbo biyopsi (CI % 95) Ca'ı saptayabilir. Hem kanser hem de displazi varsa 18 biyopsi yeterli olmaktadır (5, 16). Yukarıda önerilen izleme protokolleri ile standart olarak 44 biyopsi alınmaktadır.

Displazi (Tanım ve klinik anlamı)

İBH'da gelişen CcA, sporadik kolorektal karsinomlardan farklı olarak adenom karsinom sırası yerine displazi karsinom sırasını izler. Displazi kendine özgü (benzersiz), lamina propria'ya ulaşmayan neoplastik epitelyal değişikliktir. Günümüzde displazi daha sonra gelişebilecek kolorektal karsinomun en önemli erken göstergesi olarak kabul edilir. Displazi CUC'da % 70-75 oranında pozitif bulunur (17). İBH'da displazi tipik olarak düz zeminden çıkar, yamalı tarzda olabilir ve olguların ancak % 10'unda kitle lezyonu ile birlikte saptanabilir. Displastik mukozaya özgün makroskopik bir görüntü yoktur. Mukozada kalınlaşma, renk değişikliği, kardifemsi yada ince nodüler görüntü displastik alanları düşündürse de normal mukoza displazi olasılığını reddetmez (1). Daha ileri endoskopik teknikler ; mipnifikasyon, kromoendoskopi (%0.1'lik indigokarmın ile), floresan spektroskopisi displastik alanların tespitini ve bu hedef bölgelerden biyopsiler alınmasını kolaylaştırabilir (14, 18) .

1983 yılında IBD-DMSG displazi sınıflamasını yeniden gözden geçirerek , İBH'da displaziyi ; displazi negatif, indefinit, low grade ve high grade olarak

alt gruplara ayırmış ve terminolojik homojeniteyi sağlayarak izlem çalışmalarına önemli katkıda bulunmuştur.

Aktif dönemde İBH olgularda yaygın bir mukozal hasar oluşmaktadır. Bu hasarın tamiri esnasında proliferatif değişiklikler (ör: artmış mitotik aktivite, nükleer stratifikasyon, nukleollerde belirginleşme, musin depleasyonu vb) displaziye taklit edebilir. Bu durumda indefinit displazi tanısı konmalı ve hasta remisyona girdikten sonra yeniden değerlendirilmelidir (19).

İBH olgularında displazi saptandığında iki önemli problem ile karşı karşıya kalınmaktadır. Birincisi displazinin premalign bir patoloji olduğu kabul edilmekle birlikte, kansere progresyon olasılığının kestirmenin güçlüğü, ikincisi ise displazi ile senkron malignite olasılığının varlığıdır. Buna göre ;

- İnisyal endoskopide düz zeminde HGD saptanan olguların, kolektomi piyeslerinde % 42 – 67 oranında karsinoma saptanmıştır. Başlangıçta negatif displazi bulunan olgularda daha sonra HGD saptandığında senkron karsinom olasılığı % 32'ye azalmaktadır (2, 19).

- İnisyal endoskopilerde LGD saptanan olguların 5-6.3 yılda % 16-54 oranında HGD, DALM ya da kansere progresse olduğu düşünülmektedir (1,2,14). İnvaziv kolon karsinomu nedeniyle opere edilen olguların kolonlarında % 19 oranında LGD saptanmıştır. Bu nedenle LGD'ler benign patolojiler olarak değerlendirilmemelidir.

Displazi tanısı ve değerlendirilmesi İBH konusunda deneyimli patologlar tarafından ve mutlaka başka bir patolog tarafından doğrulanarak konmalıdır. En deneyimli patologlar arasında bile gözlemci farklılığı bulunmaktadır. Örneğin St. Mark hastanesinden yapılan bir çalışmada ; HGD tanısında % 42, LGD tanısında % 43 ve indefinit displazi tanısında ise % 19 fikir birliği saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada ise bu fikir birliği ; HGD için % 77, LGD için % 63, indefinit displazi için % 49 olarak bulunmuştur (1).

Kolorektal karsinom nedeniyle opere edilen olguların kolonların HGD ve LGD olarak en çok % 75 oranında displazi saptanmıştır. Kabaca olguların % 25'inde displazi yoktur, bu nedenle kanser riski için indikatör olarak displazi kullanıldığında sensitiviteyi % 75'den daha fazla beklememeliyiz (1).

SONUÇLARIN YORUMLANMASI

İzleme kolonoskopilerinde alınan örneklerin histolojik incelemesi sonucu;

- Örneklerde displazi negatif gelirse, yıllık kolonoskopik izleme devam ettirilir.

- İndefinit displazi saptandığında 12 ay içinde kolonoskopi tekrarlanır. İndefinit displazilerde genetik analizler klinik progresyonu bize gösterebilir. Örneğin bu olgularda DNA aneuploidisi ve p53 mutasyonu mevcut ise displaziye progresyon olasılığı yüksektir (2/3).

- HGD varlığı saptanır ise ; HGD hem senkron tümör ile birlikte olma olasılığı, hem de yüksek oranda kanser progresyonu taşıdığı için ikinci deneyimli bir patoloğun sonucu doğruladığında mutlak kolektomi endikasyonu vardır.

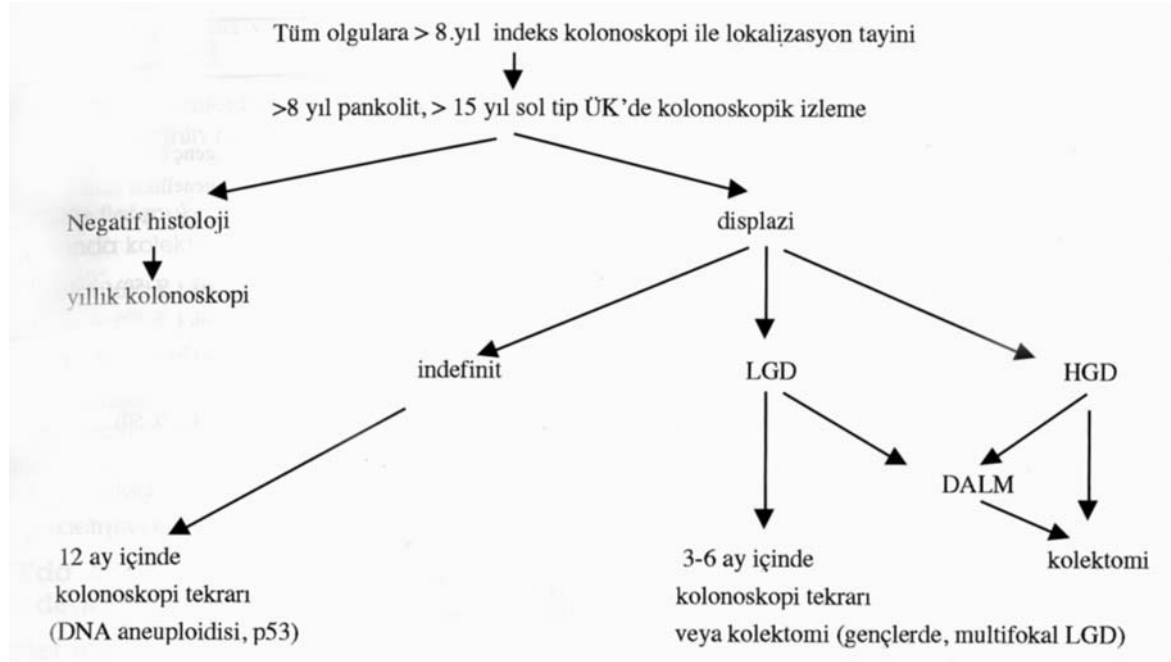
- LGD displazi saptanır ise ; LGD olgulara yapılan kolektomilerde % 19 oranında senkron kanser saptanmıştır (20). Düz (flat) zeminden gelişen LGD'nin progresyonu tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda 5-6.3 yıllık sürede LGD olguların % 16 – 54 oranında HGD veya CCa progresse olduğu bildirilmiştir (1,2,14). HGD'e ilerleyen olguların 3 yada daha fazla biyopsi lokalizasyonunda LGD saptandığı ve daha genç yaş grubunda olduğu ileri sürülmüştür (15). Bu nedenle LGD tanısı ikinci bir patolog tarafından doğrulandıktan sonra, 3-6 ay gibi kısa bir süre içinde surveillance kolonoskopisi tekrarlanmalı, düz zeminde LGD sebat ediyor ise CCa gelişme riskinin büyüklüğü nedeniyle kolektomi yapılmalı, ikinci kolonoskopide LGD negatif ise düzenli yıllık kanser izlemine alınmalıdır.

Şekil -1'de kolonoskopik izlem biçimi ve sonuçların yorumlanması gösterilmiştir (15).

İBH'DA KİTLE (POLİPOİD) LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İBH kitle lezyonu olarak 3 tip patoloji saptanabilir. Bunlar DALM, adenomlar ve pseudopoliplerdir. İzlem programındaki hastalarda DALM ve sporadik adenomların ayırımını yapmak büyük önem kazanmaktadır. Çünkü DALM senkron CCa ile birlikte olmasının yanında, ister LGD ister HGD olsun CCa ilerleme şansı nedeniyle kolektomi endikasyonu olan bir lezyondur. Halbuki adenomlar basitçe polipektomi ile tedavi edilebilecek patolojilerdir. Pseudopolipler ise regeneratif süreç sonunda gelişmekte ve teorik olarak malignite potansiyeli taşımamaktadırlar.

- İBH'da displazi makroskopik olarak anormal bir mukozada saptanır ise bu lezyon DALM (dysplasia associated lesion or mass) olarak tanımlanır. Spesifik olarak DALM'ı düşündürecek makroskopik bir



Şekil 1. İBH'da kolon kanseri izlem biçimi ve sonuçların yorumlanması (15)

lezyon yoktur. DALM genellikle inflamatuvar patolojinin olduğu kolit alanında , plak biçiminde, irregüler, geniş tabanlı, yada striktür yapan bir kitle, sesil bir nodül ya da polip biçiminde olabilir. Böyle bir kitlede displazik bir odak, ya da komşu flat zeminde displazi saptanır ise DALM tanımına girer (17). Blacstone ve ark. (21) tarafından ilk kez tanımlanan bu lezyonda takiplerde % 58 oranında kanser geliştiği saptanmıştır. Bu lezyonların % 40 oranında kanser ile birlikte olma şansı mevcuttur (22). Bu nedenle DALM saptanan olgular taşıdıkları displazi ne olursa olsun kolektomi endikasyonu koyduran patolojilerdir.

- Sporadik adenomlar (adenom like mass- ALM) . Bu lezyonlar genellikle kolit alanının dışında (proksimalinde) bulunurlar. İnflamatuvar alan içinde daha az da olsa gelişebilirler. Saplarında ve komşu flat alanlarda displazi yoktur. Bu lezyonlar sporadik adenomlar gibi davranırlar ve tedavilerinde polipektomi yeterlidir. Hastalar ayrıca yıllık kanser izlemine devam ederler (19-22).

- İBH olgularında kitle saptandığında tedavinin planı için mutlaka kitlenin ayrıncı tanısı yapılmalıdır. Şekil 2'de sporadik adenomlar ile DALM arasındaki farklar gösterilmiştir.

- Tipik yapıdaki pseudopoliplerden biyopsi almak hem gereksiz, hem de bu lezyonların takibinin

kanser izleminde yeri yoktur. Ancak endoskopist hareketsiz (rigid) sert, ülser olanlardan biyopsi alınmalıdır (22).

İleal poş-anal anastomoz yapılan olgularda kanser riski ve takibi

ÜK olgularında son yıllarda yaygın olarak kullanılan total proktokolektomi, ileal poş-anal anastomoz olgularında, eğer anal transizyonel zon (ATZ) da mukozektomi yapılmadı ise (genellikle stapler kullanılan olgular), bu bölgede displazi ve kanser gelişme riski mevcuttur. Olguların % 3.1'inde LGD saptanmıştır. Bu olguların çoğu displazi veya kanser nedeniyle kolektomi yapılan olgulardır (14). Kanser gelişen olgular daha çok vaka sunulan biçimindedir. İPAA + anal anastomoz yapılan olgular kanser olasılığı açısından bilgilendirilmeli, 1-3 yıl aralıklarla endoskopik incelemeleri yapılmalıdır. Ya da displazi / kanser nedeniyle kolektomi yapılan olgulara rektal mukozektomi uygulanmalıdır. Persistan LGD ya da HGD saptanan olgularda rektal mukozektomi veya lazer ablasyonu uygulanmalıdır (14).

İleal poş anal anastomoz uygulanan hastalarda sadece ATZ değil, poş mukozasında ağır persistan atrofi gelişen olgularda { genellikle poşit ataklarını takiben (tip C) } poşa neoplastik değişiklikler saptanmıştır. Bu olgularda izleme, poş mukozasından

Özellik	ALM	DALM
*Klinik bulgular		
Yaş	orta yaşlı (> 50)	genç (< 50)
Hastalık aetiyolojisi	bilinmez	genellikle lokal
Hastalık süresi	kısa (< 10 yıl)	uzun (> 10 yıl)
*Laboratuvar bulgular		
LDH (amaçsız yüksekliği)	normal (< 5 kat)	artık (> 5 kat)
PNL sayısı	normal (< 5 kat)	artık (> 5 kat)
Tubulerel kolit yapısı	çok nadir (< 5 kat)	normal (% 10)
Polip yayılımı (displastik ve normal)	normal (% 20)	artık (% 50)
*Mikroskopik özellikler bulgular		
ANİ	negatif / zayıf +	diğer güç ü +
*caçımı	diğer güç ü pozitif	negatif / zayıf +
*Mikroliktör bulgular		
YHL (leukoçitite kağıdı (%20))	normal	artık
P15 (%4) heterojenite sayısı	normal	artık
P33 (%4) heterojenite sayısı	normal	artık

Şekil 2. ÜK'de saptanan kitlelerin ayrıntı tanısı (17)

alınan örneklerde histopatolojik inceleme yanında DNA aneuploidisi ve p53 mutasyonu araştırılmalıdır (23).

Crohn Hastalığında kolorektal kanser gelişme riski ve kanser izlemi

CH'da CCA gelişimi ilk kez 1948 yılında olgu sunumu olarak bildirilmiştir (1). Son yıllara kadar CH'da CCA gelişme riski ile ilgili geniş olgu serileri olmaması nedeniyle tam bir bilgi yoktu. CH'da kanser riski ile ilişkili çalışmalarda, hastalığın segmental ve kronik doğası, heterojen kliniği, zaman zaman rezeksiyonel cerrahi girişime gerek olması nedeniyle farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak Gillen ve ark. (3), Crohn hastalığında, ÜK'e benzer şekilde 22 yılın üzerinde, ekstensif kolitli formlarında kümülatif kolorektal kanser insidensinin %8 olarak saptamışlardır. Geniş popülasyon çalışmalarında CCA riski için SIR 1.36 – 2.64 arasında bulunmaktadır (14).

Hangi CH CCA riski altındadır?

- İnce barsakta sınırlı hastalığı olanlar (ileitis) risk altında değildir (14,24)
- İleo-çekal CH yada kolonda sadece aftöz lezyonların görüldüğü olgular risk altında değildir (24)
- Kolon tutulumu olanlar ve hastalığın başlama yaşı 30'dan genç olanlar risk altındadır (16)

- Ağır inflamatuvar aktiviteli olanlar, fistülizan ve perianal hastalığı olanlar risk altındadırlar (16,25)

- Kronik proktitli olgular ÜK'in aksine daha büyük bir risk altındadırlar . Bu olgularda anal ve rektal karsinom riski normale göre 10 kat artmıştır.

- Kolon striktürleri CH'nın klinik gidişi sırasında da oluşabilir. Fibrozun CH'nın diğer formlara göre daha fazla Ca riski taşıdığına ilişkin veri yoktur (24). Bu striktürlerden multipl biyopsiler alınmalı, displazi negatif olgularda izleme devam edilmeli, mümkünse küçük kalibreli endoskoplarla darlığın proksimali incelenmeye çalışılmalıdır.

- PSC ÜK'deki gibi CH'da da CCA riskini arttırmaktadır. PSC ile birlikte olan olgularda Crohn kolitinin asemptomatik gitme olasılığı nedeniyle kolitin süresi tam saptanamayabilir. Bu olgularda izleme programı hemen başlamalıdır.

- Ailede CCA öyküsü olanlar risk altındadırlar. Bu risk ÜK olgularından daha belirgindir (RR 3.7).

Kolonoskopik izlem 8 yılı aşmış, kolitli olgularda, segmental kolon rezeksiyonu yapılanlarda dahil olmak üzere başlanmalıdır. Kolonoskopik izlem yöntemi ÜK'in ayrıntıdır. CH'da gelişen Ca genellikle hastalık bölgesine lokalizedir. Anal kanaldan rigid proktoskop ile ve fistül traktlarından biyopsi örnekleri alınmalıdır. Özellikle rektum distali ve anal

kanal patolojileri MRI ve rektal ultrasonografi ile ortaya çıkarılmalıdır.

Kolonoskopik izlemler sırasında saptanan patolojilere göre tedavinin belirlenmesi ÜK'dekine benzerdir.

- Özellikle flat mukozada multifokal LGD veya HGD olgularında kolektomi yapılmalıdır.

- LGD olgularda birkaç ay içinde kolonoskopi tekrarlanmalı eğer yine saptanır ise kolektomi yapılmalıdır.

- CH'da gelişen patolojik oluşumlar ile DALM kanşabilir. Ancak düz zeminde displazi ve kitle birliğinde kolektomi yapılmalıdır. Displastik poliplerde eğer düz zeminde displazi yok ise endoskopik polipektomi yeterlidir.

İBH'da kolonoskopik izlemenin başarısının değerlendirilmesi

Kanser izleme programlarının başarısı; kanser ile ilişkili mortaliteyi azalmak olarak özetlenebilir. Surveillance çalışmalarını değerlendiren ne yazık ki randomize prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Bunun nedenleri, hastaların genç ve izleme programlarına uyum güçlüklerinin olması, etik nedenlerle kontrol gruplarının oluşturulamaması, displazi saptanan hastaların bir bölümünün kolektomiyi kabul etmemeleridir. Bu nedenle başarıya aşağıdaki sorulara cevap aranarak indirekt olarak değerlendirilebilir. Bu sorular:

-Risk grubu olgularda kanser, LGD ve HGD saptanma oranları nelerdir?

-İzleme altındaki grup ile izlemeyi kabul etmeyen grup arasında saptanan kolorektal kanser evresi açısından fark var mıdır?

- Displazi – kanser sırası izlemeyen (öncülüğünü displazinin yapmadığı) kanser olguları ne kadardır?

- Kolonoskopik izlem yaşam süresini etkilemiş midir?

-Risk grubu olgularda kanser, LGD ve HGD saptanma oranları nelerdir?

İnisiyal kolonoskopide % 2 olguda Ca, %12 oranında (HGD %2, LGD % 8, indefinit displazi % 2), daha sonraki kolonoskopilerde ise % 4 HGD, % 3 Ca saptanmıştır (26). Ahnen'in (1) kolonoskopik izlemi özetlediği 15 çalışmanın metaanalizinde; 7 – 10 yıllık, ekstensif/pankolitli 2030 olguya ortalama 3.8 kolonoskopi yapılmış, 429 olguda (%21) neoplazi

saptanmış, 429 olgunun 17'si Ca (% 0.83), 104'ü HGD (% 5.1), 290'ü LGD (% 14.2) olarak bulunmuştur. Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı gibi kolonoskopik incelemelerde en sık LGD saptanmakta, ilerleyen izlemlerde (amaca uygun) biçimde Ca oranı azalmaktadır.

-İzlem altındaki grup ile izlemi kabul etmeyen grup arasında saptanan kolorektal kanser evresi açısından fark var mıdır?

Ahnen'in (1) metaanalizinde 2030 olguda saptanan 17 kanser olgunun evreleri incelendiğinde, 9 olgu Duke A, 5 olgu Duke B olmak üzere erken evrede (tüm olguların yaklaşık % 71'i), 2 olgu Duke C, 1 olgu ise Duke D (tüm olguların % 29'u) olarak bulunmuştur. Buna karşılık izlemde olmayan grupta saptanan Ca olgularının ancak < % 50'si Duke A ve B evresinde bulunmuştur. Choi ve ark.nın (27) 1974 – 1991 yıllarını kapsayan dönemde 2050 olgulu izlem serilerinde izlemdeki hastalarda saptanan 19 olgunun 15 (%80)'i erken dönemde, buna karşılık izlem altında olmayan olgularda saptanan 22 kanserin 9'u (% 41) erken dönemde saptanmıştır. Bu sonuçlara göre ; izlem altındaki grupta diğer gruba göre belirgin olarak erken dönemde CCa yakalanmaktadır.

- Displazi – kanser sırası izlemeyen (öncülüğünü displazinin yapmadığı) kanser olguları ne kadardır?

ÜK zemininde gelişen kolon kanserlerinde displazi-kanser sırası olguların ancak % 70 – 75 'inde saptanmaktadır. Gerçekte Taylor ve ark. (28) % 26 olguda multipl endoskopik biyopsilerde kolonun herhangi bir alanında displazi saptayamamışlardır. Bu bulgu daha sonraki çalışmalarla da doğrulanmıştır (1,22). Bu nedenle surveillance kolonoskopilerinde displazinin saptanamaması daha sonra kanser gelişmeyeceği anlamına gelmez (1). Hastalar düzenli olarak kolonoskopik takip programlarına katılmalıdır.

- Kolonoskopik izlem yaşam süresini etkilemiş midir?

İzlem programında bulunan grupta daha erken CCa saptanması ve displazi nedeniyle kolektomi uygulanması doğal olarak bu gruptaki olguların yaşam sürelerini uzatacaktır. Choi ve ark.nın (27) yaptığı çalışmaya göre izlem altındaki grupta 5 yıllık yaşam % 77.2, izlem altında olmayan grupta ise % 36.3 olup, belirgin olarak izlemdeki grupta daha iyidir (p=0.026). Diğer çalışmalarda da yukarıdaki bulgular destekler biçimde 5 yıllık yaşam

şansının kolonoskopik izlem grubunda yaklaşık % 88, izlem dışı grupta ise % 15-55 arasında olduğu bildirilmiştir (14). Provenzale ve ark. (29) ise 10 yıldan uzun ÜK olgularında yapılan her 3 yılda bir kolonoskopinin yaşan beklentisini 7 ay, her yıl yapılan kolonoskopinin ise 1.2 yıl arttırdığını saptamışlardır.

Kolonoskopik izlem programlarının emniyeti ve maliyeti

Kolonoskopik izlem programları esnasında komplikasyon oranı ileri derece düşüktür. Ortalama 18 biyopsinin alındığı 379 kolonoskopik incelemede operasyon gerektirmeyen sadece bir perforasyon (% 0.26) gelişmiştir. Hiçbir hastada kanama, infeksiyon, ölüm bildirilmemiştir (2,30).

Kolonoskopik izlem ekonomik olarak değerlendirildiğinde pahalı bir işlemdir. Bu programa dahil edi-

len olgularda tek bir Ca tesbiti için Jones ve ark. (31) Pound 6.000, Collis ve ark. (32) \$ 200.000, Sonnenberg ve ark. (33) ise \$ 71.000 maliyet hesaplamışlardır. Genel olarak yapılan çalışmalarda 25-200.000 \$'lık maliyetler bildirilmektedir. Diğer tarama programları ile karşılaştırıldığında; gaitada gizli kan testi ile tek bir kolorektal Ca tesbiti için 35.000 \$, fleksibl kolonoskopi ile tek bir kanser tesbiti için 8.500 pound, serviks kanseri tesbiti için 30.000 pound, meme kanseri için 50.000 pound (2) harcılandığı düşünülürse kolon kanseri izlem programlarının yaklaşık aynı maliyette olduğu anlaşılabılır.

KAYNAKLAR

1. Ahnen DJ. Gastrointestinal Malignancies in Inflammatory Bowel Disease. In : Inflammatory Bowel Disease. Kirschner J (Ed). 2001 : 379 – 396.
2. Eaden J A, Mayberry JF. Colorectal Cancer Complicating Ulcerative Colitis : A Review . Am J Gastroenterol 2000; 95: 2710 – 2719.
3. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103: 1444 – 1451.
4. Lewis J, Deren J J, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with Inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999; 28 (2) : 459 – 477.
5. Choi P M, Kim W H. Colon cancer surveillance. Gastroenterol Clin North Am. 1995; 24 (3): 671 – 687.
6. Ekblom A, Helmic C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. N Eng J Med 1990;323: 1228- 1233.
7. Devroede GJ, Taylor WF, Sauger WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Eng J Med 1971; 285: 17 -21.
8. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995; 22: 1404 – 1408.
9. D'Haens GR, Lashner BA, Hanauer SB. Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993; 88 (8): 1174 -1178
10. Brentall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1996;110: 331- 338
11. Loftus EV jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1998; 27: 685 – 90.
12. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis : A case – control study. Gastroenterology 1998; 115: 1079-83.
13. Askling J, Dickman PW, Karlen P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001; 120: 1356 – 1362.
14. Sharan R, Schoen R E. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31(1): 237- 254.
15. Brentnall T. Dysplasia surveillance programs. In : Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease. (Hanauer SB Eds) 2001; pp : 251 – 255.
16. Rubin CE, Haggitt RC, Burner GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103: 1161-1620.
17. Odze RD. Adenomas and Adenoma-Like DALMs in Chronic Ulcerative Colitis : A Clinical, Pathological and Molecular Review. Am J Gastroenterol 1999; 94(7): 1746 -1750
18. Messmann H, Knuchel R, Baumler W, et al. Endoscopic fluorescence detection of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus, ulcerative colitis or adenomatous polyps after 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitisation. Gastrointest Endosc 1999;49:97-101

-
19. Greenson JK. Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Sem Diag Path* 2002;19(1): 31-37.
 20. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis : The predictive value of low grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992;103: 431-6.
 21. Blacstone MO, Riddel RH, Roger RH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-stading ulcerative colitis : An indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366 – 374.
 22. Bernstein CN. Cancer prevention strategies in inflammatory bowel disease. In: *Advaced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hanauer S (Ed). 2001; pp: 257 – 261.
 23. Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L, et al. Neoplastik Transformation of Pelvic Pouch Mucosa in Patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1487-92.
 24. Rubin PH. Dysplasia Surveillance in Crohn's Disease. In: *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease* . Hanauer S, Bayless T (Eds). 2001; pp: 263-5.
 25. Nikias G, Eisner T, Katz S, et al. Crohn's Disease and Colorectal Carcinoma : Rectal Cancer Complicating Longstanding Active Perianal Disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 216-9
 26. Modgiliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (8) : 53 – 65
 27. Choi PM, Nuget FW, Schoetz DJ et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418 – 24.
 28. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis : Implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 950-6.
 29. Provenzale D, Kowdey KV, Arora S, et al. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulceratice colitis? A decision analysis. *Gastroenterology* 1995; 109:1188-96
 30. Koobatian GJ, Choi PM. Safety of surveillance colonoscopy in long-stading ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1472-5.
 31. Jones HW, Grongono J, Hoare AM. Surveillanced in ulcerative colitis colitis : Burdens and benefit. *Gut* 1988; 29: 325-31
 32. Collis RH, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis : A critical review. *N Eng J Med* 1987; 316:1654-8
 33. Sonnenberg A, El-Sarag HB. Economic aspects of endoscopic screening for intestinal precancerous conditions. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7:165-84