

Kolon Polipleri ve Kromoendoskopi

Dr. Ali Tüzün İNCE, Doç. Dr. Oya ÖVÜNÇ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği, İstanbul

KOLOREKTAL KANSER NEDEN ÖNEMLİDİR?

Kolorektal kanser (CRC) dünyada sık rastlanılan kanser türüdür. Diyet ve yaşam biçimleri benzer olan kuzey Amerika ve Avrupalı toplumlarda, kanserle ilgili mortalite ve morbiditenin en büyük sebeplerinden biridir. Sıralamada, erkekler arasında 3., kadınlar arasında ise 4. sıklıktadır. Amerika da nüfusun %6'sında invazif CRC gelişecektir (1). CRC, sanayileşmiş ülkelerde siktir, gelişmemiş ülkelerden gelişmiş ülkelere göç edenlerde risk artmaktadır (1).

Erken tanısı, hayat kurtarıcı olabilen bir kanserdir. İster deprese lezyon, isterse sesil yada protrüze polip olsun adenomatöz polipler, CRC'in en önemli preneoplastik lezyondur (1). Erkenden tespit edilip rezeke edildiğinde bu grup hastaların %100'e yakın yaşam şansı vardır ve hayat kurtarıcıdır (karsinoma insitu ve submukozaya yerleşmiş CRC'lerde 5 yıl sürvi oranı %97,6'dır (2). CRC'nin erken tanısı, geç tanınması durumunda ortaya çıkacak olan cerrahi tedavi, kemoterapi, iş gücü kaybı gibi zararları da önlemektedir. Gaitada gizli kan (GGK) testi, fleksibl rektosigmoidoskopi (FS), kolonoskopi, virtual kolonoskopi gibi tetkiklerle yapılan tarama programlarının amacında budur. Gilbertsen ve Nelms'in 27.000 hasta üzerinde yaptığı sigmoidoskopi tarama çalışmasında, distal CRC'i önlemede başarı oranı %60-85 arasında bulunmuştur (3). Sadece GGK testi taramasıyla CRC oranının %20 azaldığı gözlenmiştir (4).

KOLOREKTAL KANSER VE POLİPLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

CRC'ler genellikle polipoid ve nonpolipoid adenomalardan, nadiren de düz adenomalardan kaynaklanmaktadır. Adenom sayısı arttıkça CRC gelişme riski de artmaktadır. Bunun tipik örneği familial adenomatöz polipozis sendromudur. Coğrafi olarak adenomalara sık görüldüğü topluluklarda CRC'lere sık rastlanmaktadır (1). Adenomalara boyu büyüdükçe villöz yapı, displazi ve nükleer atipi oranı artmakta, karsinoma insitu, veya invazif karsinoma gelişimi riski de artmaktadır (1). Günümüzde CRC'in gelişimiyle ilgili benimsenen iki teori vardır;

I- KOLOREKTAL KANSER GELİŞİM TEORİLERİ

I) Adenoma-karsinoma yol (pathways) teorisi: Bu teoride familial adenomatöz polipozis (FAP) veya DNA mismatch-repair genlerindeki mutasyonlar neticesi çıkan ve displastik epitel içeren adenomalardan kanser gelişimi fikri savunulur (3). Polipoid adenomlar da malignite riski süre, büyüklük ve villöz yapı oranıyla artar. Yüksek adenoma prevalanslı toplumlarda fertlerin %40-50'sinde bulunan multipl adenomalar yüksek oranda kanser (Ca) gelişme riskini açıklamaktadır (5). Bu teoriyi destekleyen ve desteklemeyen bulgular vardır (6).

Destekleyen bulgular: Adenoma ve karsinomaların kolonda benzer dağılımı, sıklıkla aynı lokalizasyon

yonda birlikte olmaları, adenomaların kanser olan kolonda artmış oranda bulunması, zamanla artmış atipi derecesi ve invazif kanserin birlikte artması, deney hayvanlarında adenoma ve karsinomaların üretilmesi, adenomaların çıkarılmasıyla karsinomaların %85 oranda azaltılması, direkt geçişin belirgin olması, kromozomal yapılarının ve antijenik yapılarının benzerliği, benign adenomanın DNA kapsamının adenoma ve karsinoma arasında bir yerde olması, adenoma ve karsinomalar arasında benzer onkojenlerin ve benzer enzim yapılarının olması. Desteklemeyen bulgular: aynı çalışmalarda adenoma ve karsinomaların farklı lokalizasyonlarda bulunması, polipi olan ve olmayan hastalarda kanser gelişme oranının aynı olması, küçük karsinomalarda adenoma sahalarını göstermede yetersiz kalınması, adenomalarda karsinomaların gösterememektir.

II) De novo kanser gelişim teorisi: Bu teori daha önce adenomu olmayanlarda gelişen CRC'leri açıklamak için ortaya atılmıştır (3) (M. Webster; başlangıçtan). Polipoid ve nonpolipoid lezyonlarda APC ve p53 gen mutasyonları benzer sıklıkta olmalarına rağmen nonpolipoid erken Ca'da K-ras mutasyonları daha azdır. Nonpolipoid erken nondeprese kanserlerin >%50'sinin temelinde residüel adenom varken, erken deprese Ca'da adenomatöz komponent yoktur. Bir başka çalışmada de novo kanserlerin CRC'in %40'ını oluşturduğu gösterilmiştir (3). Kudo, kolorektal karsinogenezde nonpolipoid öncülerle ilgili olarak farklı bir yol varlığını benimsemiştir ki; bu yol de novo olarak isimlendirilir (3). Japonya'da, 1985'de Muto ve ark.ları flat veya deprese adenoma kavramından bahsetmişlerdir. Kolorektal adenomaların boyu proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengeyle belirlenir (7). Deprese adenomalarda aşırı apoptoza bağlı olarak polip az büyür. Deprese adenomalar da tübüler yapı örneği daha belirgindir. Önceleri, bu lezyonların Japonlara özgü olduğu düşünülmüş, daha sonra başka ülkelerde de olduğu gösterilmiştir. İngiltere'de yapılan bir prospektif çalışmada adenomaların %36'sının nonpolipoid olduğu, bunlarda Ca ve high-grade displazi oranlarının; küçük nonpolipoid lezyonlarda %4, küçük protrüze poliplerde %6, büyük poliplerde %16, büyük nonpolipoid lezyonlarda %29, non-polipoid deprese lezyonlarda %75 olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışma Kudo'nun deprese olan poliplerin nadir bulunmalarına rağmen çok agresif oldukları hakkındaki düşüncesini desteklemektedir.

II) ADENOMLARDA KANSER GELİŞİM SAFHALARI

Bu safhalar şunlardır;

a) Karsinoma İnsitu (CIS): İntraepitelial Ca olarak kabul edilir (3), bazal membrana invazyon yoktur.

b) Şüpheli invazif karsinoma (questionable invasive carcinoma; QIC): CIS ile aynı özelliklere sahiptir, bazal membrana invazyon kararı vermek zordur.

c) İntamukozal karsinoma (IMC): L. Propria'da tümör yığınları vardır, kolon mukozasında lenfatiklerin yokluğu, lenfatik temizleme olmaması bu yığınları açıklar (3, 9).

d) Submukozal karsinoma (SMC): Muskularis mucoza tabakasının ötesine belirgin tümör hücre yığınları vardır, sıklığı %5'dir. CIS ve submukozaya yerleşmiş Ca'da 5 yıl sürvi %97.6'dır (2). Kolon mukozasına sınırlı neoplastik lezyonlar lenf nodlarına metastaz yapmadıklarından submukozaya tümör derinliğinin bilinmesi çok önemlidir (3). Lenf nod metastazı %15 orandadır ve bu risk invazyonun derinlik ve genişliğiyle orantılıdır (3). Submukozal invazyon derecesi, erken CRC'in güvenli rezeksiyonu için rölatif yada kesin olarak sınıflandırmalıdır. Endoskopiyle rezeke edilen neoplastik bir lezyonun patolojisinde submukozal invazyon varsa ayrıca kolon rezeksiyonu da düşünülmelidir. Eğer lenfatik/venöz invazyon, rezeksiyon sınırında masif kanser invazyonu varsa, karsinoma kötü differansiye yada undifferansiye ise metastaz riski nispeten yüksektir. Eğer submukozal invazyon şüphesi varsa endoskopik mukozektomiden kaçınılmalıdır. Gerçekten, lezyonun endoskopik morfolojisi submukozal invazyon riski hakkında tahminde bulunmamızı sağlar. Polipoid lezyonlar çok sıklıkla sm^1 , sm^2 ve nadiren sm^3 olabilirlerken nonpolipoid lezyonlar sıklıkla sm^2 veya sm^3 olurlar

e) De novo karsinoma (DnC): Residü adenoması olmayan küçük bir karsinomadır, normal kriptlerden kaynaklandığına inanılır

f) Lenfomatöz polipozis: Sentrositlere benzeyen lenfoma hücrelerinin hücrelerin oluşturduğu lezyonlardır.

III) KARSİNOGENEZDE DİSPLAZİ VE HİSTOLOJİK DEĞİŞİMLER

Displazi ve adenoma terminolojisinde batı ve doğu patologları arasında farklılıklar vardır; batıda, protrüze non invazif neoplastik lezyonlar adenoma

olarak, flat ve depressif non invazif neoplastik lezyonlar displazi olarak kabul edilirken Japonya da her iki lezyonda adenoma olarak adlandırılır ve tarif edilirken deprese, flat yada uzantılı (protruze) olarak tanımlanır. Son yıllarda polipoid ve nonpolipoid adenoma terimleri kullanılmaktadır; sesil ve saplı tipleri içerenler polipoid adenomalardır, flat ve deprese displazi alanları ihtiva eden hafifçe protrüzyon yapan polipler ise nonpolipoid adenomalardır (2).

Kolorektal adenomalarda epitelyal displaziyi tanımlamak için şu kriterler kullanılmaktadır;

A) Low-grade displazi (LGD): Düzenli tubülleri, kripleri ve villüsleri olan, iç veya sigara şeklinde uzamış hiperkromatik çekirdekli hücrelerle çevrelenmiş ve düzenli çekirdek olan yapılardır. Hiperkromatik pleomorfik çekirdek tabakalaşma yapar ve hiçbir zaman epitelin 1/2 alt kısmına uzamaz.

B) High-grade displazi (HGD): LGD'de anlatılan özelliklere ilaveten tabaka yapmış çok şekilli ve hiperkromatik çekirdek epitelin üst tabakasından lümeneye uzanım gösterir, değişiklikler en az 3 tübül yada kript de gösterilmelidir.

Muto tarafından adenomalar histolojik şekillenmelerine göre; tübüler, villöz ve tubulovillöz (miks) adenomalar olarak sınıflandırıldı (10). Serrated adenoma ve mikro tübüler adenomalar sonraları bu sınıflamaya katılmıştır.

a) Tübüler adenomalar: ≥ 80%'de displastik tübüller değişiklikler vardır.

b) Villöz adenomalar: ≥ 80%'de displastik villöz yaprak şeklinde değişiklikler vardır. Proliferasyon displastik bezin üst kısmında oluşur ve MIB1 belirteçleriyle gösterilebilir (11).

c) Tübülovillöz adenomalar: villöz displastik değişiklik >%20 ve <%80'dir.

d) Serrated adenomalar: nadir lezyonlardır (2, 3, 12) (%0.5-0.6). Klinik, lokalizasyon, cins ve yaş dağılımları diğer polipler gibidir, boyları 0.2-7.5 cm. arasındadır, % 66'sı dimünitiftir, protrüze yada düz (flat) olabilirler. Küçük protrüze olan serrated adenomalar hiperplastik poliplere, büyükleriyse villöz adenomalara benzer (2). Ayrıca serrated adenomatöz polipozis de tarif edilmiştir. İnvazif kansere ilerlemesi nedeniyle dikkat çekmişlerdir (13). Serrated adenomalar testere dışı görüntüsündeki bezlerden oluşur ve low-power incelemede hiperplastik poliplere benzer, high-power'da ise bir çok adenoma-

malardan daha fazla mukus, hiperplastik poliplerden daha az olgun hücreler içerdikleri fark edilir. Başlangıçta sadece alt tabakalardaki hücreler displastiktir. Villöz ve tübüler adenomaların tersine proliferasyon 1/2 alt tabakada olur. Her 1/4 vaka geleneksel adenomalarla kansır. İnflamatuvar ve hiperplastik poliplerin aksine subepitelyal kolajen katı kalınlaşmamıştır (2). p53 gen mutasyonu karakteristik genetik değişikliktir. Yasiro ve ark.'ları serrated adenomalarda farklı olarak 18. kromozomda heterozigotite kaybını göstermiştir (14). Bunlarda de novo yolla kanser gelişir.

e) Mikro tübüler adenomalar: Bunlar displastik epitelin yüzük şeklindeki mikrotubuler bezlerinden kaynaklanırlar, bu protrüze adenomaların villöz adenomalardan ayrımı zordur (15).

PROGNOZ

CRC'de prognoz, patoloji, klinik, laboratuvar ve hastaya ait faktörlere bağlıdır; penetrasyonun derinliği, rejyonel lenf nod sayısı, tümörün histoloji ve farklılaşma derecesi, venöz, lenfatik, perinöral invazyon derecesi, tümörün boyu, morfolojisi ve DNA kapsamıyla ilişkili olduğu kadar hastada kanama, tıkanma, perforasyon gibi komplikasyonların varlığı, hastanın yaşı, tümör lokalizasyonu, preoperatif CEA seviyesi, uzak metastazların varlığı da önemli faktörlerdendir.

POLİPLER

Polip terimi, Yunanca da bir sapla mukozaya bağlı, lümeneye doğru uzantılı olan lezyonu belirtmek için kullanılmaktadır. Polipler hakkında yeterli bilgi sahibi olmak, tip ve özelliklerini iyi bilmek, hastalarının neoplastik olduklarını anlayabilmek CRC'i gelişmeden tedavi edebilmek için gereklidir.

KOLOREKTAL POLİPLERİN SINIFLAMASI

I) KLİNİK SINIFLAMA; İkiye ayrılırlar;

a) Sporadik: çevresel faktörlerle gelişirler ve yaşlılarda sık görülürler.

b) Hereditör: ailevidir, erken yaşlarda ortaya çıkarlar. Bunlarda neoplastik ve non-neoplastik olarak gruplara ayrılırlar (2) (Tablo 1).

II) ENDOSKOPİK SINIFLAMA;

1) Lümeneye uzantılı (polipoid yada eksofitik); sesil veya saplı olabilirler

Tablo 1. Poliplerin Klinik ve Histolojik Sınıflaması (2).

Sporadik Polipler	Non-neoplastik	Hiperplastik (Metaplastik)* İnflamatuvar Jüvenil Lenfoid Cronkhite-Canada Syindr.
	Neoplastik	Adenoma* DALM* Serrated Adenomalar
Herediter Polipler ve Polipozis	Non-neoplastik Polipozis	Hiperplastik Polipozis © Jüvenil Polipozis © Peutz-Jeghers synrome © Ruvalcaba-Myhre-Smith Syindr. Cowden Hastalığı Devon Family Syindr.
	Neoplastik Polipler Neoplastik Polipozis	HNPCC* FAP* ve varyantları (Gardner Send., Turcot Send., Oldfield Send., Zanca Send.) Flat Adenoma Sendromu.

DALM: dysplasia associated lesions or mass, HNPCC: Herediter nonneopolipozis kolorektal kanser, FAP: familial adenomatöz polipozis (Gardner sendromu dahil)

*: Bu polipler lümene (protruze) uzanım yapan ve yapmayan özellikler taşıyabilir.

©: Benign histolojik özelliğine rağmen hastalar intestinal ve extraintestinal kanserlere yakalanma riskine sahiptir.

2) Uzantısız (noneksofitik, flat) olabilirler: Düz olanlar mukozaya seviyelerine göre;

a) hafifçe yüksek,

b) düz,

c) hafifçe çökük olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Yasusho ve ark.ları 1997'de 115 endoskopik tanı konmuş CRC'ler üzerinde çalışmış ve "flat elevated" tip CRC' de kenarlarıdaki düzensizliğin malign potansiyel işareti olduğunu göstermişlerdir (16). Japonya da 1997'de Takeshi deprese tip CRC' de küçük deprese alanların morfometrilerinin de kanserle ilişkili olduklarını göstermişlerdir (17).

III) PİT PATTERN TIPLERİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

Kolon yüzey mukozası scanning elektron veya stereo mikroskopla incelendiğinde her biri 5-6 hücreden ibaret, düzenli dağılım gösteren liberkhün kriptelerinin barsak lümenine açılış görüntüleri izlenir. Bunlara pit pattern denilir. Normal ve anormal lezyonların kendine özgü tipik pit görünüşleri vardır (2, 3), 5 tip pit patterni vardır;

A) Tip I: normal kolon mukozasını gösteren düzenli dizilim ve büyüklükte olan yuvarlak pitlerle karakterizedir

B) Tip II: bu tipte yıldız yada sovan şeklinde, normalden büyük, düzenli dizilmiş pitler vardır, hiperplastik polipler bu tiptedir

C) Tip III: 2 alt tipi vardır;

a) Tip III L örneğinde [L: long] pitler uzamıştır, genellikle tübüler adenomalar bu gruptadır.

b) Tip III S örneğinde [S: small] pitler sıkıca dizilmiş ve normalden kısırdırlar. Nonpolipoid neoplastik high-grade ve low-grade lezyonlar Tip III L yada Tip IV tiptedir. Kriptalar uzamış yada serebriform (beyin girusları) görüntü verirler. Eğer Tip III S varsa, (pitler küçük, sıkı, düzensiz ve uzamış) bu durum nonpolipoid deprese kansere gidişi gösterir.

D) Tip IV: poliplerde dallanmış pitler vardır

E) Tip V: 2 tiptir:

a) Tip Vir; düzensiz (:irregüler)

b) Tip Vns: yapısız (:non-structural) kaba ve ülserli yüzeyi olan pitlerden yoksun tiptir Tip Vir: kanserli nonpolipoid neoplastik lezyonlarda görülür; pitler düzensiz şekil ve büyüklüktedir. Tip Vns'de ülserin varlığı veya pit açılışı olmayan sahaların olması mukozaya invazyonun varlığını ima eder. Adenomatöz ve non adenomatöz poliplerin sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kudo ve ark.ları 12.104 kolorektal polipin histolojik neticeleriyle pit pattern tiplerini karşılaştırmıştır (Tablo 3). Pit pattern tipleriyle submukozal invazif neoplazi sıklığı arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir (18,19). Pit pattern tipleriyle histolojik neticeler büyük oranda doğrulukla tahmin edilebilmektedir. Adenomatöz ve non adenomatöz polipleri-

Tablo 2. Adenomatöz ve Nonadenomatöz Polip Oranları

Araştırmacı	Yıl	Hasta (n)	Polip (n)	Non adenomatöz P. %		Adenomatöz P. + Cα %		
				Hiperplastik	Normal/Lenfoid	Mikst*	Adenomatöz	Kanser
				Polip	Agregat			
George et al (33)	1994	41	89	%67	%24	-	%5	-
R.Keisselich (34)	2001	52	283	%51	%20,8	-	%24	%4,2
Allan P. Weston (45)	1994	753	1964	%37,2	%17,9	%4,9	%40,7	-
D.Külling et al (25)	2001	494	1681	%28,2	%2,1	-	%69,7	-

*: Mikst tip polipler adenomatöz yapı taşıdıklarından bu grup içine katılmışlardır.

nin değişik otörler tarafından çalışılan sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerler ve doğruluk değerleri Tablo 3'de ayrıca gösterilmiştir.

Mukozanın derinliklerinde olan değişiklikler yüzeye yansır, ayrıca bir çok neoplastik lezyonda proliferasyon alttan yüzeye doğru ilerler. Lezyon serrated adenomalar veya İBD'le birlikte IEN'de olduğu gibi sadece mukozanın derinliklerine sınırlandırılmış kalabilir.

Pit pattern çalışmasında uzmanlaşmak patoloğ ve endoskopist arasındaki sıkı ilişkiye bağlıdır. İdeali endoskopik mukozal rezeksiyon yapıp laboratuara gönderilmeli, patoloğla birlikte yeniden boyamalı ve kesitlere ayıran mikroskopta incelenmeli ve fotoğrafları çekilmelidir. Sonra histolojik kesitler patoloğla birlikte incelenerek bu mikroskopik görüntüleri video endoskopi ve dissekan mikroskopi görüntüleriyle karşılaştırılmalıdır. Bu yolla hem endoskopistler hemde patoloğlar mukozal kript patterninin histolojisinin tahmininde alışkanlık kazanırlar. High-resolution fiberoskopun kromoendoskopi ve magnifikasyonla birlikte kullanımı CRC'in erken saptanma oranı oldukça yükseltir (20,21). Virtual kolonoskopinin CT veya MRI' la birlikte kullanımıyla sadece >1cm polipoid neoplazi saptanabilmektedir (22).

HIGH RESOLUTION ENDOSKOPLAR

Bunlarda konvansiyonel olanlara göre daha fazla piksel (bir görüntünün videoya aktarılabilen en küçük elementi) ile sahanın daha geniş ve derinlemesine görünmesini sağlayan optik sistemler vardır. Normal endoskoplar 10-71 µ çapında objeleri fark edebilirken, high resolution da 125-165 µ çaptaki objeler fark edilebilir. Magnifikasyon bir imajı büyütürken, high resolution detaylı gözlem kabiliyetini artırır ve bu fonksiyonu yüksek piksel dansiteli çiplerle (CCD: charged-coupled devices) yapar. Klasik endoskoplarda 100.000-200.000 piksel dansiteli CCD'ler varken high resolution' da 850.000 piksel dansiteli CCD'ler kullanılmaktadır (23). Hem high resolution hem de magnifikasyonlu endoskoplar kromoendoskopiyle birlikte kullanılmak için tasarlanmışlardır (24). High resolution endoskoplarla yapılan çok merkezli çalışmada adenomatöz ve nonadenomatöz poliplerin ayrıca tanısında histolojiyle oldukça uygun neticeler bulunmuştur (53,25). Atlanta da, 2001'de yapılan DDW toplantısında flat lezyon olarak saptanan lezyonların aslında çoğu deprese lezyonlar olduğu ve tanıları için high-resolution endoskoplar gerektiği fikri ortaya çıkmıştır (26).

Tablo 3. Shin-ei Kudo'nun 12104 lezyon üzerinde yaptığı çalışma

Pit Pattern Tipi		Tip II	Tip III	Tip III	Tip IV	Tip V irregüler	Tip V non-struktürel
HİSTOLJİ	Hiperplastik Polip	% 69.4					
	Adenoma	%30.5	% 92.7	%86.3	%74.9	%39.2	%6.7
	Karsinoma	-	%4.2	%12.7	%22.4	%60.9	% 93.3
SUBMUKOZAL	Neoplastik Lezyonlar	222	8594	282	1919	266	195
İNVAZYON	Submukozal Kanser	0	0	11	73	56	128

MAGNİFİKASYON

Magnifikasyonda görüntü 150-170 kat arttırılmıştır. Zoom işlemi endoskoptaki bir düğme yada ayak pedal ile devreye sokulur (22). Kromoendoskopiyle birlikte yapılır; neoplastik polipleri non neoplastiklerden, Ca'yı displaziden ayırmada gerçek histoloji yerine geçmiştir. İşlemden önce kolonoskopik değerlendirme yapılır sonra saptanan lezyon değerlendirilir. Sonra edinilen imaja göre ya mukozektomi yapılır yada cerrahi rezeksiyonu karan verilirse biyopsiler alınarak çıkılır. Japonya da S.Kudo'nun liderliğinde magnifikasyonla yapılan çalışmaları diğer çalışmalar desteklenmiştir (22, 27). S. Kato ve ark.'ları tarafından, Japonya ve İngiltere'de 1993-1998 döneminde, magnifying kolonoskopisiyle indigo karmin (%0.2) kromoendoskopisi 4445 hastayla yapılan retrospektif çalışmada non-neoplastik lezyonların tanıdaki doğruluğu %75, adenomatöz polipler için %94, invazif karsinomalar için %85 olarak bulunmuştur (50).

MAGNİFİKASYONSUZ KROMOENDOSKOPİNİN FAYDASI VARMIDIR?

Eğer high-resolution indigo karmin kromoendoskopisi rutin kullanılırsa saptanan kolorektal lezyonlu sayısı artar ve bu lezyonların çoğunun nonpolipoid ve non neoplastik oldukları görülmüştür. Kromoendoskopinin yaygınlaşması mukozektomi ve biyopsi gibi işlem sayısını ayrıca arttırmakta bu da beraberinde maliyet ve komplikasyon artışı sorununu getirmektedir. Eğer hasta risk grubu dışındaysa, normal mukozalı kişide büyük bir segmentte kromoendoskopi yapılması pratik olarak faydasızdır çünkü saptanan küçük lezyonların çoğu hiperplastik poliplerdir (22). Kromoendoskopi şüpheli görünen bir kolon sahasının sınırlı segmentlerinde ve kanser riski yüksek olan hastalarda faydalıdır. Pit patternlerin magnifikasyonsuz değerlendirilmesi elbette ki magnifikasyonlu çalışmalarla kıyaslanamaz. Yinede, sık rastlanan nonneoplastik Tip I ve II'ler yeterli güvenilirlikte tanımlanmaktadır, ne displazili bir adenoma ne de karsinomatoz lezyonlar bu grup içinde yanlışlıkla konamaz. Bjorn Lembechan'ın İngiltere'de yaptığı 500 hastalık çalışmada hiperplastik polipleri adenomatöz poliplerden ayırt etmede indigo karmin kromoendoskopi metoduyla standart ve magnifikasyonlu kolonoskopilerle elde edilen neticeler karşılaştırılmış ve farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada invazif kanserin tanısı ve adenomatöz polipin high veya low grade ayırımında magnifikasyon kolonoskopisinin faydalı olduğu belirtilmiştir (28).

MAGNİFİKASYONUN FAYDALARI:

- 1- Pit pattern sınıflamasında, histolojiyle ilgili olarak prediktif değeri klasik kolonoskopiden çok yüksek ve gerçek biyopsi değerine yakındır. Tanaka ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, büyük pit patternli lezyonlarda (Tip II, Tip III ve Tip IV) magnifikasyonsuz kromoendoskopinin yeterli olduğu, küçük ve irregüler pit patternleri olan lezyonlardaysa güvenilir olmadığı bildirilmiştir (22).
- 2- Tedavi metodu seçiminde yardımcıdır (20).
- 3- Atipik kript odaklarını saptayabilir, bu küçük defektler değişim potansiyelleri belli olmadığından takip edilmelidir. Magnifikasyon mukozektomi endikasyonuna çok yardımcıken malignite potansiyeli olan küçük, deprese lezyonların analizine kısmen yardımcıdır. Magnifikasyonun lezyonun derine yayılımı hakkında prediktif değeri vardır; eğer lezyonun periferinde nonstrüktürel pit patterni varsa burada yaygın submukozal invazyon riski vardır ve hastaya cerrahi tedavi tavsiye edilmektedir (22).

IV) HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

(Tablo 1)

D) SPORADİK POLİPLER:

A) Non neoplastik olanlar:

1) hiperplastik polipler (Metaplastik): Bunlar birer mukozal hiperplazi odaklarıdır. Lieberkühn kriptleri yaprak şeklinde çentiklenerek testere dişi görüntüsü alır. Kolumnar hücrelerin aralarında büyük goblet hücreleri vardır. Kriptlerin tabanı küçük yuvarlak çekirdekli düzenli hücrelerle sıralanmıştır (2).

2) inflamatuvar polipler: devam eden veya düzlemekte olan inflamasyon odaklarıdır, rejenerasyon yada granülasyon dokusu gösterirler, tek veya multipl olabilirler (2).

3) juvenil polipler: hamartomatoz tabiattadırlar, genellikle <14 yaş görülürler. Non familial tiplerde 3 taneye kadar polip oluşabilir, boylan 3 cm.ye kadar çıkar ve saplıdır. Hafif kırmızı, erode ve frajil yüzeyleri vardır. Kesit yüzeylerinde mukusla dolu vakoller vardır (2).

4) lenfoid polipler: lenfoid hiperplaziden meydana gelirler. Submukozada kolayca fark edilen, germinal merkezleri olan lenfatik agregatları vardır, polipi kaplayan kolorektal mukoza normaldir (2).

B) Neoplastik olanlar; kolorektal neoplastik poliplerde histolojik tanı başlıca displazi (adenoma) ve penetrasyon derecesine (karsinoma) bağlıdır. Poliplerin histolojik yapısal biçimleri [tübüler, villöz yada serrated] ise malignite riskini belirler. Villöz yapı, büyük olması ve high-grade displazi varlığı malign potansiyeli oldukça artırır. Küçük poliplerin az bir kısmı invaziv karsinomaya doğru ilerler. Neoplastik polipler aynı zamanda endokrin hücrelerin proliferasyonu (karsinoidler) veya başka yerlerdeki tümörlerin metastatik implantasyonu sonucunda gelişirler (2).

II) HEREDİTER POLİPLER VE POLİPOZİSLER: Herediter non-neoplastik ve neoplastik poliplerin karakterleri, sporadik poliplerinkiyle benzerdir (2).

A) Non-neoplastik polipler:

1) Familial hamartomatöz polipozis (Peutz-Jeghers Sendromu, PJS):

STK11 geniyle ilgili otozomal dominant bir hastalıktır (2). Polipler sesil yada saplı, lobullü, bazen erode, hemorajik yüzeyle, 5-50 mm. boyutlarında ve yuvarlak, sayıları 3 ve >100 olabilir. İnce barsak, nadiren mide ve kolonda lokalizedirler. Mikroskopla hamartomalar olarak (displastik olmayan, uzamış kolonik bezleri çevreleyen dallanmış muskularis mukoza ile karakterize) görülürler. İntestinal ve extraintestinal Ca'ların gelişim riski artmıştır.

2) Jüvenil polipozis (JP): tüm gastrointestinal sistemde 5 veya daha fazla jüvenil polip vardır, malignite riski taşırlar (2). Otozomal dominant geçişlidir. Kromozom 18q'da lokalize SMAD4/DPC4 geninde (tümör supressor gen) mutasyon ve allel kaybı söz konusudur. Nonneoplastik histoloji Ca gelişme-yeceğini göstermez.

B) Herediter neoplastik polipler: Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC): Bu hastalarda normale göre 4 misli adenoma gelişme riski vardır. İki tipe (Lynch I ve Lynch II aile tipi) ve eğer Moir-Torre sendromu da dahil edilirse üç tipe ayrılırlar. Lynch I tipi; erken yaşta başlar, otozomal dominant kalıtsaldır, sağ kolonda siktir ve multipl CRC'ler gelişir. Lynch kanseri Tip II' de ayrıca extraintestinal Ca'lar da vardır. Moir-Torre sendromunda sayılanlara ilaveten (Tip I+Tip II) sebace adenomalar, izole veya multipl keratoakantomalar ve diğer deri lezyonları (benign keratozlar, squamoz cell Ca'lar, bazal cell Ca'lar, kist ve fibromlar) vardır (2). Erken yaşta CRC gelişimi söz konusudur. Multipl primer senkron ve metakron kanserler gelişebilir. *Amsterdam Kriterleriyle* HNPCC'nin tanı kriterleri belirlenmiştir;

1- Ailenin ≥ 3 bireyinde CRC olması

2- Bu 3 kişiden birinin diğer 2 kişinin 1. derecede akrabası olması

3- Ard arda 2 nesilde görülmüş olması

4- En az 1 aile ferdiinde <50 yaş CRC gelişmesi

5- Patolojik incelemeyle CRC tanısının konmuş olması gereklidir. Germline mutasyonları hastalığa yansıtır. Şimdiye kadar HNPCC ailelerinde 5 farklı DNA mismatch repair geninin mutasyona uğradığı gözlenmiştir, bunlar; MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2'dir. Tümör oluşumu sırasında ilgili mismatch repair geninin wild tip allelinin inaktive edildiği, bu yüzden mutasyonun artarak tümör ilerlemesinin hızlandığı ileri sürülmüştür. Patogeneze sadece DNA mismatch repair genlerinin değil edinsel genetik değişikliklerinde rol oynadığı düşünülmektedir.

C) NEOPLASTİK POLİPOZİS: Histolojik karakterler sporadik neoplastik poliplerle aynıdır.

1) Familial Adenomatöz Polipozis (FAP): FAP, 5. kromozomun uzun kolunda lokalize adenomatöz polipozis koli (APC) geninin kalıtsal mutasyonu ile geçen otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalarda 100-5000 arası polip (tübüler, villöz, tubulovillöz adenoma) gelişir. Zamanla poliplerin sayıları artar, boylan büyür ve bunlar 30-50 yaştan sonra semptom vermeye başlarlar. Senkron olarak özellikle papilla vateri çevresi, gastrik antrumda ve duodenumda adenomalar sıklıkla oluşur. Midede FAP'ın tipik lezyonu gastrik fundik bez polipleridir. Hastalarda ekstrakolonik ektodermal, mezodermal ve endodermal (epidermoid kistler, sebace kistler, subkutan fibromalar, desmoidler, çene, kafatası ve uzun kemiklerin osteomaları, retina pigment epitelinin hipertrofisi) tutulumları söz konusudur. Yüzden az polipi olan hastalar APC'nin zayıf tipi (attenuate) olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aile hikayesi yoktur bu da; APC gen mutasyonlarının FAP' benzer sendromlar yaptığını ima eder (2).

2) Herediter flat adenoma sendromu (HFAS): multipl (≤ 100), ufak, non-protrude, sıklıkla sağ kolon (genellikle tübüler adenoma) polipleri vardır. İnce barsakta ekstrakolonik adenoma ve karsinomalar ve/veya midede fundik gland polipleri vardır. HFAS'nın FAP'nin fenotipik ekspresyonu olduğu ima edilir, APC geniyle aynı lokustadır.

KROMOENDOSKOPI

Kromoendoskopi, mukozayı daha iyi görmek ve mukozal bölgeyi bir işaretlemek (tato) için farklı pigmentlerin kullanıldığı bir işlemdir (29, 30, 31, 32). Bu işlemle hastalıklı sahalar kolayca saptanarak normal gözle görülemeyen lezyonlar görülebilir hale gelir (33). İşlem biyopsilerin nereden alınacağına yol gösterdiği gibi pit pattern tip değerlendirilmesiyle histolojik tanıların konmasına yardımcı olarak tedavi kararları (mukozektomi, polipektomi, rezeksiyon) verilmesini kolaylaştırmaktadır. Kontrast boyaların yardımıyla adenomatöz ve nonadenomatöz poliplerin ayrımı yapılabilmekte, adenomatöz olanlar rezeke edilirken non adenomatöz olanlar komplikasyonsuzsa (kanama, tıkanma gibi) dokunulmamakta böylece gereksiz masraf ve zaman kaybı ile komplikasyonlar önlenebilmektedir (30).

Bugün için kolon polipleri ve neoplazmalarının saptanması ile kolit gibi hastalıklarda kolon mukozasının değerlendirilmesi, kromoendoskopinin en iyi bilinen iki kullanım sahasıdır (30). Endoskopiyle kanser (-) bulunan hastalara gerçekten yoktur diyebilmek için hiçbir "erken neoplazinin" olmaması gereklidir. Negatif çıkan kolonoskopik incelemeden 1-3 yıl sonra ortaya çıkan Ca'lar gözden kaçmış" manasına gelmektedir. High resolution'lu endoskopiyle çoğu flat lezyonların eskiye oranla daha fazla yakalanacağı beklenmektedir (18).

Kromoendoskopi ilk nesil endoskoplardan beri uygulanmaktadır. Endoskopinin ilk günlerinde peptik ülserlerin iyileşmesi için kullanılmışsa da sonraları erken sindirim sistemi Ca'larının tanısında kullanılmaya başlamıştır. 1966'da Yamakawa ve ark.ları gastrik mukozaya üzerine mavi boya solüsyonu sıkarak area gastricea gibi yapıları göstermiştir. 1972'de İda ve ark.ları gastrik mukusu ortadan kaldıran yeni işlemleri bildirmişlerdir. Japonya da son 30 yıldır gastrointestinal kanserlerin erken dönem tanısında öncelik verilmeye başlanmıştır. Bu nedenle Japonya da çabukça benimsenen kromoendoskopinin kullanımı batı toplumlarında uzun zaman almıştır ve halen sık olarak kullanılmamaktadır (22, 34).

KROMOENDOSKOPI TEKNİĞİ

Kromoendoskopiye başlamadan önce iyi bir barsak temizliği gereklidir yoksa işlem faydasız olabilir. Temizlik için bir kaç çeşit hipertonic oral solüsyon (polietilen glikol, mannitol, sodyum fosfat vs) kullanılmaktadır, hemen hemen hepsinin etkinliği aynıdır. Bunlardan sadece polietilen glikolün yüksek volümü yaşlı hastaların tolerasyonunu zorla-

maktadır (35). Temizliği takiben kolonoskopi işlemi uygulanır ve bitirilir, kolonoskop geri çekilirken genellikle ya görülen lezyon yada kolonun bir segmenti veya tüm kolon boyanır. Bunun için görülen lezyon ve çevresi suyla iyice yıkandıktan sonra lezyon üzerine ERCP kateteriyle boya maddesi direkt olarak sıkılır (en çok kullanılanı: % 0,2 indigo karmin, 20-200 ml.) ve lezyon çok kısa sürede boyayı tutar. Daha sonra lezyonun değerlendirme işlemi yapılır. Boya mukozaya üzerinde bir film tabakası oluşturarak kontrast verir ve normal incelemede fark edilemeyen lezyonlar belirginleşir. Boya 8-10 dk. içinde kurur. İndirekt metotta boyama işlemi oral indigo karmin (100 mg. kapsül) tüm kolon mukozasını boyanarak sağlanabilir (35).

MUKOZA VE POLİPLERİN KROMOENDOSKOPİK GÖRÜNTÜLERİ

Kolon mukozasının yüzeyi granüler görünüm ve sayısız sulkuslarla belirgindir, radyolojik ve endoskopik olarak bunlara "colonic areas" denilir. Bu alanlarda Lieberkühn kriptlerinin varlığını gösteren sayısız çukurcuklar vardır; bunlar (pit) düzenli olarak yuvarlak yada oval dizilimde bulunurlar. Her bir çukurcuk 40-50 µm. çaptadır. Yaklaşık 40-60 çukurcuk bir colonic area oluşturmaktadır. İndigo karmin yada metilen blue gibi mavi bir boya mukozaya yüzeyine uygulandığında "colonic areas" oluklar halinde gözlenir. Normal kolon mukozasının iç şekil, oval şekil vs. gibi birkaç değişik görünümü vardır. Polipler görüntülerine göre sirküler, tübüler, sulkus ve irregüler olmak üzere 4'e ayrılır. Metaplastik polipler sirküler tipe aittir, adenomatöz polipler sirküler, tübüler yada sulkus tiplerinde oldukça düzenli dizilim şeklinde olabirler. Bütün ilerlemiş kanserlerde düzensiz (irregüler) pit modeli vardır. Yinede bazı benign adenomalarda olduğu gibi sulkus yada tübüler dizilim gösterebilir (35).

KOLONOSKOPİDE KULLANILAN BOYA ÇEŞİTLERİ

Kullanılan boyalar mukozayla olan ilişkisine göre sınıflandırılırlar (30);

1- Absortif boyalar: membrandan diffüzyonla hücre içine girerler.

2- Reaktif boyalar: kolon epiteliyle kimyasal reaksiyona girerek karakteristik renk değişiklikleri ortaya çıkarırlar, bunların prototipi Kongo Red boyasıdır ve mide asidiyle kırmızı renk açığa çıkar.

3- kontrast boyalar: emilmez ve reaksiyona girmezler, mukozal yükseklik ve çöküntüler arasında dağılarak bölgenin topografisinin daha iyi belirlenmesine sebep olurlar. İndigo karmin bu gruba örnektir.

Bazı boyalar ve özellikleri şunlardır;

KRİSTAL VİOLET (Gentian Violet): Mukozada nokta veya çukurcuklar şeklinde görüntü veren boyadır. Histolojiye bağlı olarak kriptlerin dağılım ve büyüklükleri değişir, bu boyama eğer tanı kesinliği tedavi değişikliği yapacaksa uygulanmalıdır. Mesela küçük yuvarlak çukurcukların ayıncı tanısı adenomalarla erken invazif Ca'lar da oldukça zordur. İşlemden önce mukozaya iyice suyla yıkılarak mukus materyal temizlenmelidir. Bunun için bazen Proteinase gerekebilir. Nontravmatik kateterle birkaç damla %0.5 lik kristal violet damlatılır ve birkaç dk. sonra lezyon iyice değerlendirilir (33).

İNDİA İNK: Karbon partiküllerinin koloidal süspansiyonudur. Mukozanın tato işlemi india inkle yapılır, özefagus, mide, ince ve kalın barsakta uygulanabilir (18, 36). India ink, 1/10 oranda tuzlu suyla hazırlanır, kullanılmadan önce steril edilmelidir. Otoklavlanmış solüsyonlar devamlı steril kalır. Tatulama mukozaya altında bleb yapma ile oluşturulur; bir skleroterapi iğnesi mukozaya oblik olarak yerleştirilir, iğneyi yavaşça çekerken submukozal mavi renkli değişiklik izlenene kadar 0.1-0.3 ml. kadar boya injekte edilir (18). Lezyonun proksimal ve distaline veya dört kadrana yapılan tato daha sonraki işlemler için veya intraoperatif saptamada kullanılır. India ink tatosu 15 yıldan fazla kalabilir (36).

METİLEN BLUE: İnce barsak ve kolonun absortif epitel sitoplazmasına diffüze olabilen mavi boyadır. Non-absortif özefagus ve mide mukozasının boyanması intestinal metaplaziyi gösterir. Duodenumda boyanma yokluğu gastrik metaplazinin işaretçisidir. Yani özefagus, mide ve duodenumda metaplastik epitelin varlığını saptar (29). Bu boyanın hücre tarafından alınması için epitel yüzeyiyle teması gereklidir, önce mukusun ortadan kaldırılması lazımdır. Mukus disülfid köprüleri içeren kompleks bir glikoproteindir. N-asetil sistein'de bulunan (Mucomyst) serbest sulfidril grupları bu köprüleri parçalar. Kateterle 20 ml. kadar Mucomyst verildikten sonra birkaç dakika beklenir, sonra 20 ml. %0,5 Metilen Blue verilir. Boyanma hemen olur ve 15-20 dakika bazen bir gün içinde solar (29). Boya idrarda geçici mavi yeşil renk değişikliği yapar,

aynı değişiklik gaitada da olur. Bu şekilde kullanıldığında metilen blue ve mukomistin toksisitesi görülmemiştir.

İNDİGO KARMİN: Mavi renkli boyadır, indigo bitkiyle kırmızı renk veren cochineal ve alumun birleşmesinden oluşur. Absorbe olmayan bu boya kolon mukozası üzerindeki yanık ve çöküntüler üzerinde toplanarak mukozayı belirginleştirir böylece anormalliklerin saptanması kolaylaşır (29, 34). ERCP veya sprej kateteriyle 15 ml. hava verdikten sonra 20-200 ml. kadar (%0.1-0.8) mukozaya üzerine ya direkt olarak sprej edilir veya indirekt olarak indigo karmin 100 mg oral kapsül formunda, kolon hazırlığından hemen önce verilir (29, 33, 35, 36). Kapsül kullanan grupta nonpolipoid lezyonların saptanma oranının geleneksel boya sprej tekniğine göre 4-5 misli fazla olduğu gözlenmiştir ancak boyanın kolonun sol tarafına ulaşması azaldığından bu bölgedeki lezyonların değerlendirmesi zordur. İndigo karmin toksik olmayan ve iyi tolere edilen bir boyadır. İşlemden sonra gaita geçici olarak mavi renk alır.

Dimunitif poliplerin ayıncı tanısında faydalılığı ispatlanmıştır (29). Hiperplastik poliplerin yüzeyinde düzenli sıralanmış delikli görünüm gözlenirken adenomatöz poliplerde sulkuslu ve kıvrımlı görünüm saptanır (29). Boyanın bir başka kullanım şeklide basınçla verilmesi yoluyla adenoma ve hiperplastik poliplerin ayıncı tanısında kullanılmasıdır. T. Kanamori, Japonya da yaptığı çalışmada basınçlı sprej metodunun basit ve güvenilir bir metot olduğu gösterilmiştir (37). Anjiyodisplazi ve kolit gibi lezyonlar bu boyayla gözden kaçabilmektedir.

BOYALARIN GÜVENİLİRLİĞİ

Kullanılan bütün boyaların genelde non-toksik olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte maksimal güvenli dozları tam bilinmemektedir (31). Metilen blue ve indigo karminin parenteral uygulamasının şiddetli sistemik reaksiyonlara neden olduğu görülmüştür. Boyalar tarif edilen konsantrasyonlarda ve minimum miktarlarda kullanılmalıdır. 300'den fazla hasta grubunda kolon ve midenin tutulması emniyetli olarak bildirilmiş, sadece bir kaç intraoperatif inflamatuvar kitle, yağ nekrozu, fokal peritonit ve mikro perforasyonlar saptanmıştır. Bu değişikliklerin boya reaksiyonundan yada yoksa enfeksiyondan mı olduğu bilinmemektedir. Boyaların optimal dilüsyon, sterilizasyon yöntemleri ve uygulama sırasında reaksiyonların önlenmesi me-

tolan tarif edilmiştir ama bunların uzun süreli uygulamaları test edilmemiştir. İndosyanin mavisiyle nadir sistemik reaksiyonlar ve İV yüksek doz uygulanırsa alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. İndigo karminin oral veya lokal kullanımı nadiren alfa reseptörleri stümüle ettiğinden hipertansiyon ve bradikardi yada idiosenkreatik reaksiyonlar yada anaf-laksi yoluyla da belirgin hipotansif reaksiyonlara sebep olabilmektedir (33).

KROMOENDOSKOPIYLE İLGİLİ PROBLEMLER

Tanaka ve ark.ları birkaç yıl önce, dimünitif lezyonların kromoendoskopik tanısıyla ilgili bazı kaygıları bildirmişse de bu sorunun çözümü hakkında halen fazla bir ilerleme sağlanamamıştır (33). Problemler şunlardır:

A) endoskopik imajla ilgili problemler:

1- mukozal örneklerin tarif ve tanımı hakkındaki eksiklikler; biz ne kadar mukozal yüzeyin magnifying endoskopiyle mükemmel görüntüsünü elde et-

olmayan terimler kullanırsak bu imajlar evrensel olarak faydalı olamaz.

2- küçük lezyonları endoskoplarla algılayabilmekteki sınırlamalar

3- mide ve kolonunda erken safha Ca saptama şansı olsa bile mukozadaki irregülarite ve renk ton değişiklikleri çok az olduğundan bunları algılayabilmek çok zordur.

4- biyopsi alınmasıyla ortaya çıkan yüzey epiteli değişiklikleri.

5- küçük değişikliklerin histolojik olarak saptanmasıyla ilgili zorluklar.

B) teknik problemler:

1- zaman problemi

2- inceleme sahasının sınırlanması

3- temiz olmayan endoskopik imajlar.

4- kromoendoskopinin yan tesirleri (33) .

KAYNAKLAR

1. Fennerty M.B. Chromoendoscopy and endoscopic tattooing. Expert approaches. Clinical Perspectives in Gastroenterology 1999; 129-3.
2. Fleisher D.E. Chromoscopy and magnification endoscopy in the colon. Gastrointest Endosc 1999; 49: 45-9.
3. Carr-Locke D.L, Al-Kawas F.H., Stanley M., et al. Technology assessment and status evaluation. Endoscopic tissue staining and tattooing. Gastrointest Endosc 1996; 43: 652-6.
4. Canto M.I. Staining in gastrointestinal endoscopy: The Basics. Endoscopy 1999; 31: 479-86.
5. Shim C.S. Staining in gastrointestinal endoscopy: clinical application and limitations. Endoscopy 1999; 31: 487-96.
6. Lambert R., Rey J.F. Endoscopy and early neoplasia: better but not the best. Endoscopy 2001;33: 348-52.
7. Lambert R., Rey J.F. Colonoscopy: an increased detection yield ? Endoscopy 2001; 33: 1031-5.
8. Kiesslich R., von Bergh M., Hahn M. et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and non-adenomatous lesions in colon. Endoscopy 2001;33: 1001-6.
9. Fujii T., Hasegawa R.T, Saitoh Y. et al. Chromoscopy during colonoscopy. Endoscopy 2001; 33: 1036-41.
10. Mitooka H., Fujimori T., Maeda S. et. al. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. Gastrointest Endosc 1995;41: 453-9.
11. Kanamori T., İtoh M., Yoshimi N. et. al. Pressure dye-spray: A simple and reliable method for differentiating adenomas from hyperplastic polyps in the colon. Gastrointest Endosc 2002;55: 695-700.
12. Rembacken B. Endoscopic assessment of colonic polyps without magnification: is it good enough to distinguish adenomas from hyperplastic polyps. Gastrointest Endosc 2002; 55: suppl. pAB9 to pAB54.
13. Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc 1996; 44: 8-14.
14. Saitoh Y., Obara T., Watari J. et. al. İnvasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. Gastrointest Endosc 1998;48: 362-70.
15. Douglas B.N. High-resolution and high-magnification endoscopy. Technology Committee. Gastrointest Endosc 2000; 52: 864-6.
16. Tanaka S, Haruma K, Oka S. et al. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. Gastrointest Endosc 2001; 54: 62-6.

-
17. Smith G.A, Oien K.A, O'Dwyer P.J. Frequency of early colorectal cancer in patients undergoing colonoscopy. *Br J Surg* 1999;86: 1328-31.
 18. Rembacken B. Endoscopic assessment of colonic polyps without magnification: is it enough to distinguish adenomas from hyperplastic polyps ? *Gastrointest Endosc.*2002; 55: AB91.
 19. Kim JO, Lee YH, Shim CS et al. The usefulness of pit patterns of colorectal tumors and magnifying colonoscopy. *Kor J Gastrointest Endosc* 1998; 18: 324-30.
 20. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 31: 455-61.
 21. Cairns A, Dixon MF, Martin IG, et al. Flat adenomas. A distinct biological entity and a new definition. *Gut* 1999; 44 (suppl 1): A142.
 22. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33: 367-73.
 23. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. Blinded assessment of flat adenoma in the National Polyp Study does not demonstrate an excess for high grade dysplasia initially or for advanced adenomas at surveillance. *Gastroenterology* 2001; 120 (5 suppl. 1): A96.
 24. Peterson S, Thames HD, Neider C, et al. The results of colorectal cancer treatment by p-53 status: treatment-specific over-view. *Dis Colon rectum* 2001; 44: 322-33.
 25. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer in the human intestine. *Gastroenterology* 1979, 77: 1245-51.
 26. Vaesen HS, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC-Lynch syndrome). Proposed by International Collaborative Group of HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-60.
 27. Cawkwell L, Gray s, Murgatroyd H, et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 1999; 45: 409-15.
 28. Spaepen M, Vankeirsbilc B, Tejpar S, et al. Germline mutations of the mismatch repair genes in Belgian hereditary non polyposis colorectal cancer patients (Submitted) *Hum Mutat.*
 29. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis ? *Lancet* 1994; 343: 71-4.
 30. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, et al. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 651-5.
 31. Odze RD. Adenomas and adenoma like DALM's in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1746-50.
 32. Tytgat GN, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1174.
 33. Byers T, Levin B, Rothenberger D. et al. American cancer society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 154-60.
 34. Lieberman D., Hamilton F. Workshop Statements and Recommendations. NIH-ADHF Workshop on endoscopy priorities: workshop statement and recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 3-4.
 35. Bruce RW, Giacca A, Medline A. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biol Prev* 2000; 9: 1271-9.
 36. La Vecchia C, Braga C, Franceschi S, et al. Population-attributable risk for colon cancer in Italy. *Nutr Cancer* 1999; 33:196-200.
 37. World Cancer Research Fund. Food nutrition and the prevention of colorectal cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 1997.