

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Endoskopik İzlem

Belkıs ÜNSAL

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İzmir

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) olan Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Kolitinde (CK) Kolorektal Kanser (KRK) riski artmıştır.

İBH'da KRK mortalitesini azaltmak için hastaların çoğu ve hekimleri erken neoplastik lezyonları tedavi edilebilir evrede yakalamak için kolonoskopik izleme programını tercih ederler.

Kolektomi çoğunlukla biyopsi bulgularının yüksek kanser riski gösterdiği hastalara uygulanmaktadır.

İBH'da KRK Prevalansı ve İnsidansı

116 çalışmalı bir meta-analizde KRK prevalansı tüm ÜK'lılarda %3.7, pankolitlilerde %5.4 bulunmuştur (1). KRK insidansı ise 1000 de 3 olarak bulunmuş ve ABD ve İngiltere'de diğer ülkelerden daha yüksek saptanmıştır (1).

Yapılan çalışmalar 1955 yılından sonra ÜK'da KRK vakalarının arttığını göstermiştir (2). Uzun süren ve anatomik olarak yaygın olan CK'da da risk, ÜK'da olduğu gibidir (3). Yeni bir çalışmada Macar toplumunda ÜK'lı hastalarda KRK gelişme riski 10. yılda % 0.6, 20. yılda % 5.4, 30 yılda ise % 7.5 olarak bulunmuştur. Hastalık süresinin uzunluğu, yaygın kolit, displazi ve primer sklerozan kolanjit önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (4).

KRK Riskini Artıran Faktörler

- Uzun süreli kolit,
- Ekstensif tutulum,
- KRK aile öyküsü,
- Primer sklerozan kolanjit,

- Genç yaşta başlayan İBH (bazı çalışmalarda)
- Backwash ileitis (1 çalışmada)
- İnflamasyonun şiddeti (1 çalışmada)

KRK Riskini Azaltan Faktörler

- Profilaktik total kolektomi,
- İzlem programı
- Düzenli doktor viziti
- İzlem kolonoskopisi
- Kemoprofilaksi

KRK Riskini Artıran Faktörler

1. Hastalık Süresi

En önemli risk faktörüdür. Kolitli hastalarda KRK nadiren 7 yıldan önce gelişir. Toplam risk ÜK'lı hastalarda:

- 10 yılda %2
- 20 yılda %8
- 30 yılda % 18-20 olarak bulunmuştur.

Bu nedenle önerilen kolonoskopik tarama, semptomların başlamasından itibaren 8-10 yıl sonra başlamalıdır. Son yayınlarda bu süre 7-8 yıl olarak önerilmektedir.

2. Anatomik Yaygınlık

ÜK'lı hastalarda 3 tip anatomik tutulum vardır:

- Ekstensif: Splenik fleksuranın proksimaline yayılmışsa,
- Sol taraf koliti: Desenden kolon ortalama

kadar yayılmış ancak splenik fleksuranın proksimaline geçmemişse,

c. Proktosigmoidit: Sigmoid kolonun tutulu veya tutulu olmadığı rektumla sınırlı hastalık olarak tanımlanır.

Ekstensif kolit diğer bir risk faktörüdür. Tutulum ne kadar fazla ise risk de o kadar fazladır.

KRK gelişme riski:

- proktitte %1.7,
- sol taraf kolitinde %2.8,
- ekstensif kolitte %14.8 dir.

Endoskopik olarak normal olan tutulum yerinin proksimalinden biyopsi alınarak mikroskopik tutulum olup olmadığı bilinmelidir. Kanseri ve displazi, mikroskopik tutulumun olduğu endoskopik olarak normal mukozada da gelişebilir (5).

Backwash ileitis (Bİ) de hastalığın maksimum yayılımını gösteren bağımsız bir risk faktörüdür. KRK veya displazi saptanan kolektomi materyalinin %41'inde Bİ saptanmış; Bİ olanlarda risk 2 kat daha fazla bulunmuştur (6).

3. Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

PSK, kronik ülseratif kolitte KRK için risk faktörüdür (7). Bu risk 20 yılda %33 olarak bulunmuştur (8). Tarama, PSK'nın başlama tarihinden itibaren yapılmalıdır. PSK'lı hastalarda kolit sıklıkla asemptomatik olduğundan semptom olmasa bile kolonoskopi yapılarak biyopsi alınmalıdır.

4- Aile Öyküsü

İBH'da pozitif aile öyküsünde KRK riski 2 kat artmaktadır (9). Kanseri öyküsü intestinal veya ekstra-intestinal olabilir.

5. Hastalığın Başlangıç Yaşı

ÜK'le ilişkili KRK gelişmesinde genç yaş, bağımsız bir risk faktörüdür. İzlemin 8 yıldan önce başlaması ile ilgili deliller yetersizdir.

6- Endoskopik ve Histolojik Aktivitenin Derecesi

Yeni bir çalışmada inflamasyonun hem endoskopik hem de histolojik şiddetindeki artış, displazinin sıklığındaki artışla ilgili bulunmuştur (10). Ancak uzun süren sessiz hastalıkta da KRK gelişme riski mevcuttur.

KRK Riskini Azaltan Faktörler:

Hastaların sıklıkla sordukları soru:

Riski azaltmak için ne yapalım?

Buna verilecek 2 ana cevap vardır:

1. Kolonu çıkarmak,
2. Ömür boyu sürecek izlem programına katılmak

7-10 yıldan sonra yapılacak proktokolektomi en etkili yöntemdir fakat KRK gelişmesini önlemede mutlak garantili değildir. PSK için de profilaktik kolektomiye destekleyici kanıtlar yoktur.

Primer Korunma Mümkün Mü?

- 5 ASA bileşiklerinin kullanımının KRK riskini % 53-75 oranında azalttığı bildirilmekte (11), ancak azaltmadığına dair çalışmalar da var (12).
- Folik asit ilavesinin ülseratif kolitli hastalarda kanser riskini azalttığına dair çalışmalar var (13).
- Displazi geliştikten sonra 5 ASA'nın displaziyi önleyici bir etkisi yok.
- UDKA'nın da PSK'lı hastalarda KRK'yı azalttığı gösterilmiştir (14).
- Bu ilaçlar izleme programını ertelemek için yetersizdir.
- 5 ASA kullanımı ile hastalık kontrol altına alınsa bile yılda 2 kez doktor viziti veya yılda 1 kez kolonoskopi KRK riskini sırasıyla % 84, % 45-67 azaltmaktadır (11).
- Yılda 1'den fazla kolonoskopi ise KRK mortalitesini %78 azaltmaktadır (15).

İzlem Kolonoskopisinde Amaç:

Neoplaziyi tedavi edilebilir evrede:

- ideal olarak displazi aşamasında,
- en kötü olasılıkla da erken KRK evresinde yakalamaktır.

Tarama (Screening):

Tarama kolonoskopisi, ÜK semptomlarının başlangıcından 8-10 yıl sonra displazi veya kanseri dışlamak için yapılmalıdır. Bu muayene sırasında hastalığın yaygınlığı değerlendirilmelidir.

İzlem (Surveillance):

Tarama kolonoskopileri negatif olan ekstensif veya sol kolon tutulumu olanlarda izlem 1-2 yıl için-

de başlamalıdır. Çalışmalar, interval kanserlerinin 2 yıl içinde geliştiğini göstermektedir (16, 17).

Negatif izlem kolonoskopisinden sonraki işlem 1-2 yıl içinde yapılmalıdır. İki negatif muayeneden sonra kolonoskopik izlem, ÜK'nın 20 yıllık süresi içinde 1-3 yılda bir, 20 yıldan sonra her 1-2 yılda bir yapılmalıdır (18).

- Aile öyküsü olanlarda izlem daha sık yapılabilir.
- Ekbom ve ark. proktosigmoiditli hastaların normal popülasyonla karşılaştırıldığında riskin az veya yok olduğunu saptamışlardır (19).
- Hastalık yaygınlığını yeniden değerlendirdiklerinde Connell WR ve ark. tüm ÜK hastalarında izlemin 8-10 yıl sonra başlamasını önermektedirler (16).
- Eğer 35 cm proksimalden alınan biyopsiler pozitif ise, makroskopik hastalık distal sigmoid ve rektumla sınırlı dahi olsa hasta izleme alınmalıdır.
- PSK'lı hastalarda izlem yıllık yapılmalıdır.

İzlemde Anormal Bulgular:

Herhangi bir muayenede tek bir biyopside mukozal değişiklikler:

- Belirsiz (indefinite) displazi (IFD)
- Düşük dereceli (low-grade) displazi (LGD)
- Yüksek dereceli (high-grade) displazi (HGD)
- Adenokarsinom gelirse bunlar anormal bulgulardır.

ÜK'da displazi, kolonik epitelde sınırlı kesin neoplastik değişikliklerdir.

Bu değişiklikler:

- Epitelyal proliferasyon ve mitozda artış,
- Nukleus boyutunda artış,
- Pleomorfizm,
- Nukleus/stoplazma oranında artış,
- Nuklear polaritede değişiklik,
- Hiperkromazidir.

ÜK'lı hastada kolondaki displazinin makroskopik sınıflandırılması, lezyonların endoskopik olarak görülebilirliğine göre yapılır (Şekil 1). Bunlar:

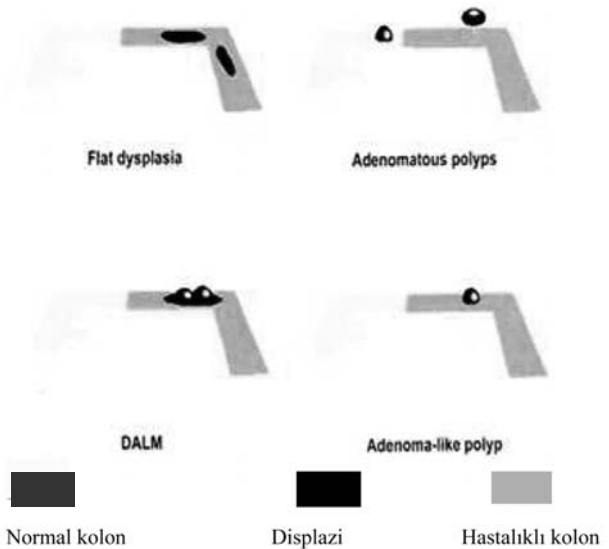
1. Düz (Flat) displazi,
2. Displazi ile ilişkili lezyon veya kitle (DALM),
3. Sporadik adenom (SA),
4. Adenom benzeri polip,

1. Düz displazi: Endoskopik olarak normal görünen mukozadan izlem amaçlı alınan biyopsilerde rastlantısal olarak bulunur.

2. DALM: İrregülerite, plaklar, nodül, polipoid lezyonlar şeklinde görülür.

3. Sporadik adenom: Kolit ile ilişkisizdir. Genel popülasyondaki polipler gibi endoskopik polipektomi ile alınır.

4. Adenom benzeri displastik polip: Bu polipler endoskopik olarak sporadik sapsız adenomatöz poliplerden ayırdedilemez. Tek tek, yuvarlak veya oval, endoskopik olarak çıkarılabilen ve etrafında düz displazinin olmadığı poliplerdir.

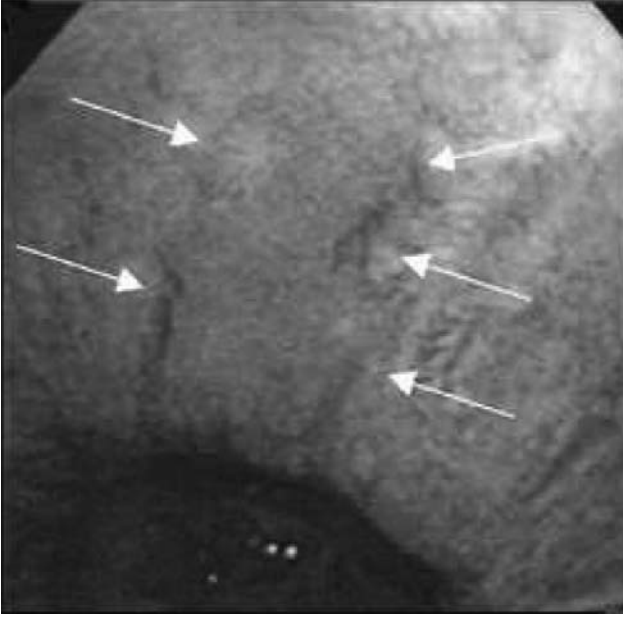


Şekil 1. Displazinin makroskopik sınıflandırılması

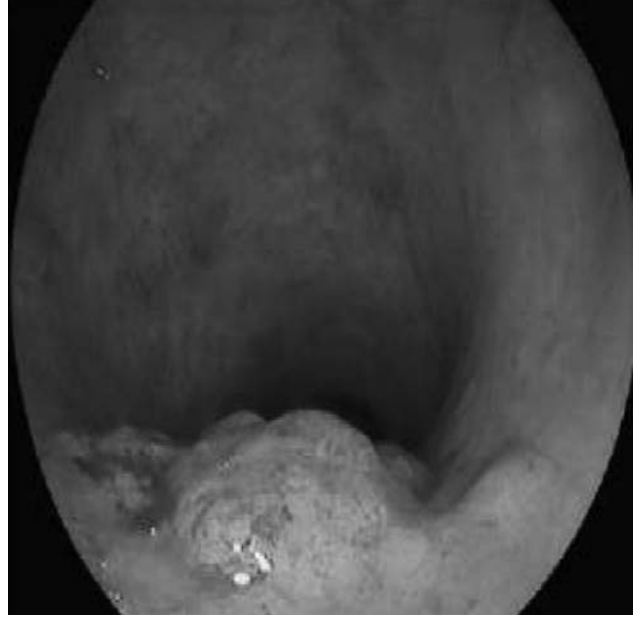
Tablo 1. İzlem kolonoskopisine başlama zamanı ve izlem aralıkları

Araştırmacı	Referans	Yıl	Başlama noktası	İzlem aralığı
Winawer ve ark	34	1995	Pankolit 8 yıl sol taraf koliti 12-15 yıl	1-2 yıl
Winawer ve ark	35	1997	Pankolit 8 yıl sol taraf koliti 12-15 yıl	1-2 yıl
Kornbluth ve Sachar	36	1997	8-10 yıl	1 yıl

Displastik Lezyonların Endoskopik Görünümleri



Şekil 2. Düz (Flat) düşük dereceli displazi (Metilen mavisi ile boyanmış)



Şekil 4. DALM



Şekil 3. Sporadik adenom



Şekil 5. DALM (Metilen mavisi ile boyanmış)

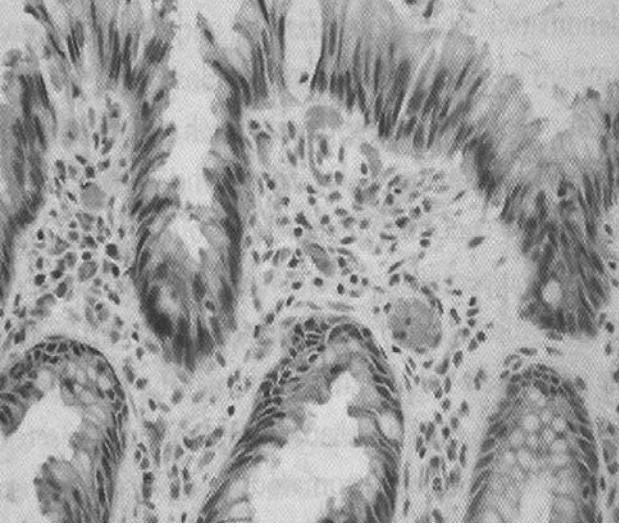
Mikroskopik Olarak Displazi:

1. Displazi negatif,
2. Belirsiz displazi (IFD)
3. Düşük dereceli displazi (LGD),
4. Yüksek dereceli displazi (HGD),
5. İnvaziv karsinom olarak sınıflandırılır.

Belirsiz Displazi:

- muhtemel negatif,
- muhtemel pozitif,
- bilinmeyen olarak 3'e ayrılır.

Belirsiz displazi, epitel hücre değişikliklerinin izlendiği fakat anormalliğin displazi diyebilmek için yeterli olmadığı durumlardır.



Şekil 6. Düz mukozada LGD

Kesin olarak negatif veya kesin olarak pozitif diyemediğimiz durumları anlatır.

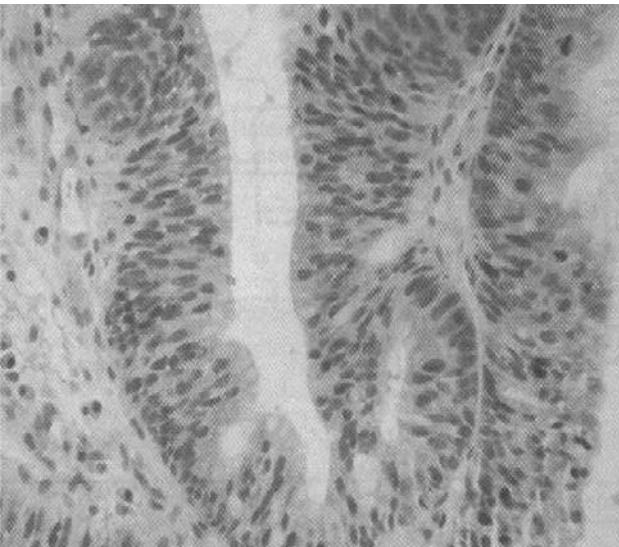
Aktif inflamme epiteldeki reaktif ve rejeneratif değişikliklerin displaziden ayırımı zor veya imkansız olabilir. Bu nedenle aktif inflamasyonun tedavisinden sonra biyopsi alınmalıdır.

Nukleusun Stratifikasyon Derecesine Göre:

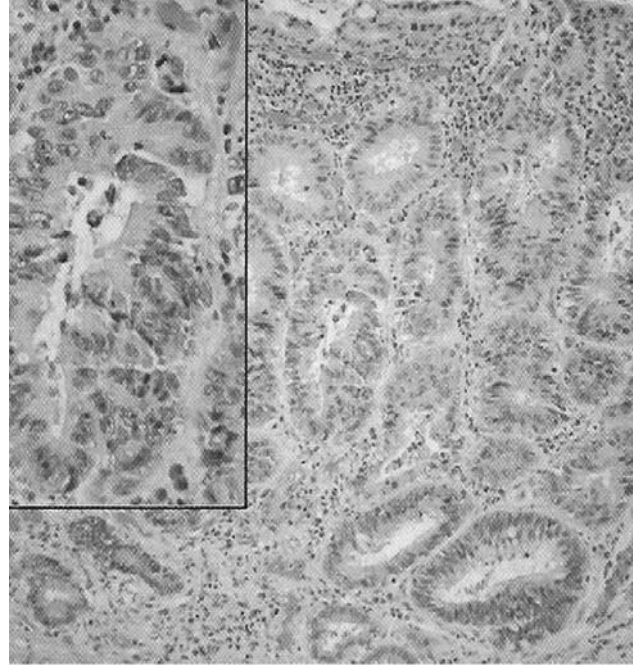
- Düşük dereceli (LGD)
- Yüksek dereceli (HGD) olabilir.

ÜK'de Displazi İzlemine Endoskopi ve Biyopsi Yaklaşımı: (Bernstein ve ark Gastroenterol 2004)

1. Hastalığın 8. yılında izleme başla,
2. Kolon boyunca ≥ 9 bölgeden 4'er biyopsi, rektum ve sigmoidde ≥ 4 bölgeden 4'er biyopsi al,

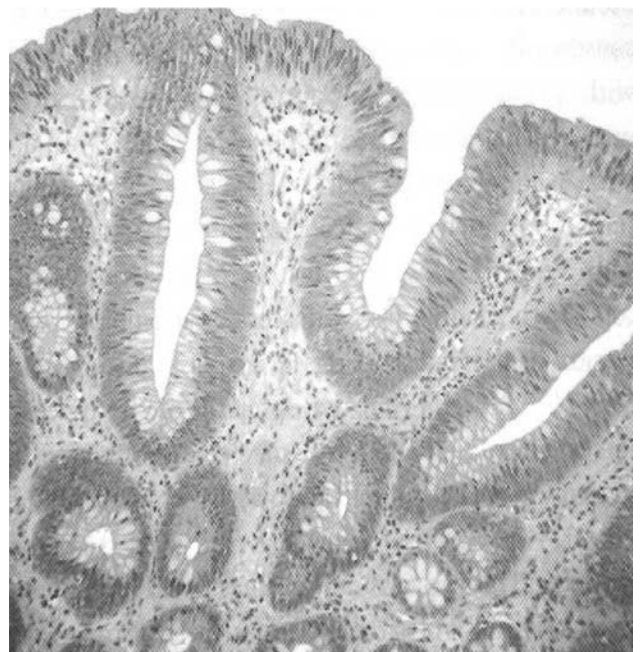


Şekil 7. Belirgin nükleer stratifikasyonun görüldüğü HGD



Şekil 8. DALM nedeniyle cerrahiye verilen hasta materyalinde düz HGD

3. Eğer orta ve sağ kolonda endoskopik inflamasyon yoksa ve mikroskopik kolit olmadığını biliyorsak bu bölgelerden 2'şer biyopsi al.
4. Eğer ilk izlemde biyopsiler displazi için negatifse 1 yıl sonra tekrarla eğer o da negatifse hastalığın 20 yılı boyunca 3 yılda bir izlem yap.



Şekil 9. Crohn kolitli hastada sporadik adenom

5. 20 yıldan sonra izlemi yıllık yap,
6. Eğer biyopsiler belirsiz displazi gösteriyorsa anti-inflamatuvar tedaviyi artır ve endoskopik izlemi 3-6 ay içinde tekrarla,
7. Özel durumlar: Hastada PSK varsa veya 1. derece yakınlarında sporadik KRK varsa endoskopik izleme 8 yıldan önce başla, 9-20 yıl arasında 3 yıl yerine her 1-2 yılda bir tekrarla.

Özel Durumlar:

- Eğer PSK'lı hastalara karaciğer transplantasyonu yapılmışsa immünsupresif ilaç kullanıldığından izlem yıllık yapılmalıdır.
- Pankolitli hastalarda risk, sol kolitilere göre artmış olsa da yaygınlığa bakmaksızın izlem benzer şekilde yapılmalıdır. Çünkü sol koliti olanların splenik fleksuranın proksimaline yayılabileceği düşüncesi izlemciyi devamlı huzursuz eder.
- Ülseratif proktitli hastalarda anal kanaldan itibaren 18.cm.den biyopsiler alınmalı ve gerçekten proktit olduğu, histolojik olarak sigmoidit olmadığı saptanırsa izleme almaya gerek yoktur.

İzlem Kolonoskopisinin Performansını Artıran Faktörler:

- Düz mukozadan 10cm aralıklarla 4 biyopsi al (malignite riski arttığından rektosigmoidden 5 cm aralıkla al),
- Her 4 biyopsi örneğini ayrı bir şişeye koy,
- Şüpheli lezyon ve polipleri görüntüle, boya ile işaretle ve biyopsiler al,
- Herhangi bir şüpheli polibin etrafındaki düzgün mukozadan ayrı bir yere yeteri kadar biyopsi al,
- Biyopsi alırken jumbo forseps kullan,
- İzlem kolonoskopisinden önce aktif inflamasyonu tedavi et.
- Crohn kolitinde pediatrik kolonoskop ile darlıkları geçmeye çalış.
- Geçilemeyen darlıkları fırça sitolojisi veya baryumlu grafi ile değerlendir.

Anormal Bulgularda Önerilen İzlem Stratejileri

I. Düz (flat) Mukozada Belirsiz Displazi Varsa:

Biyopsiler bir de deneyimli bir gastrointestinal (GI) patolog tarafından değerlendirilmeli, tanı doğru ise 3-6 ayda bir kolonoskopik izlem yapılmalıdır.

Tablo 2. Kolonoskopi izlemi sonucu tanı ve kanser bulma olasılığı (20)

Tanı	Kanser bulma olasılığı	
	Eğer kolektomi hemen yapılmışsa	Eğer kolektomi biraz izlendikten sonra yapılmışsa
DALM	%43	Veri yok
HGD	%42	%32
LGD	%19	%8
Belirsiz displazi	Veri yok	%9
Negatif displazi	Veri yok	%2

II. Düz Mukozada LGD Varsa:

Tanı, deneyimli bir GI patoloğa doğrultulmalıdır.

Eğer displazi multifokalse cerrahi önerilmelidir.

Tek odakta displazi, üzerinde en çok tartışılan konudur.

LGD'de Kolektominin Avantajlarını Gösteren Bulgular:

1. İzlem kolonoskopisinde LGD tanısı alan 5 hastanın 1'inde aynı anda kanser saptanmıştır (20).
2. Açık olarak KRK saptanan vakaların yaklaşık olarak %50'sinde kolektomi materyalinde kanserin yakınında ya da uzağında yalnızca LGD saptanmıştır (21).
3. Kanserlerin yaklaşık olarak %25'inde rezeksiyonda derin kesi yapıldığında displazi bulunmamıştır (22).
4. LGD'nin %50'si 5 yıl içinde HGD veya kansere ilerliyor (23).

LGD'de İzlemi Önerenlerin İddiaları:

1. LGD'nin HGD ve Ca'ya dönüş oranlarını daha düşük bulan çalışmalar var, LGD'li hastaların 10 yılda %10'undan daha azında Ca gelişmiş (24).
2. LGD'nin HGD'ye ilerlediği tam olarak kanıtlanmamış. Bir yıl var olan bir displazik değişiklik, ertesi yıl kaybolabilir denmekte,
3. Restoratif proktokolektominin
 - artmış infertilite riski,
 - darlık, inkontinens, adezyonlar
 - pouchitis

gibi komplikasyonları nedeniyle cerrahi de tartışmalıdır.

Multifokal olmayan, hastaların da ameliyatı değil de izlemi istemesi durumunda kolonoskopi 3 ay içerisinde yapılmalı, çok sayıda biyopsi alınmalıdır. İzlemler 6 ayı geçmemelidir.

III. Düz Mukozada HGD Varsa:

Tanı doğrulanmışsa total proktokolektomi önerilmelidir. Bu durumda yüksek oranda senkron ve metakron adenokarsinom olasılığı vardır.

IV. Displazi İle birlikte Lezyon veya Kitle (DALM) Varsa:

Eğer kabank lezyonun çevresinde displazi varsa veya displazik kabank lezyon non rezektabl ise veya tipik bir adenoma benzemiyorsa senkron KRK riski yüksektir. Proktokolektomi önerilir.

V. Sporadik Adenom:

Endoskopik ve mikroskopik olarak hastalıklı bölgede görülürler, koinsident olabilirler. Bunlar da displazik lezyonlardır fakat gelişmesi altta yatan kolite bağlı değildir.

Polipektomi ile tedavi edilir.

Kolitli bölgedeki saplı polipler de SA gibi kabul edilip biyopsilerle doğrulandıktan sonra polipektomi uygulanmalı ve SA gibi izlenmelidir.

VI. Adenom Benzeri Polipler:

Lezyon, endoskopik ve histopatolojik olarak sapsız SA'yı düşündürüyor ve kolitik mukozada yer alıyorsa polipektomi ile çıkarılmalıdır.

Eğer polipektomi:

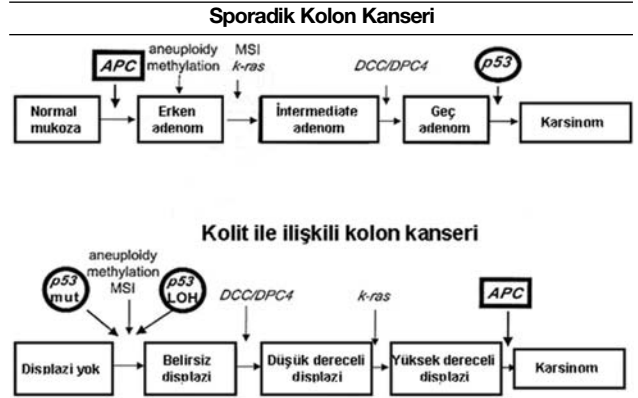
- Tam yapılmışsa,
- Polibin hemen çevresinden 4 biyopsi alınmış ve displazi negatif bulunmuşsa,
- Kolonun herhangi bir yerinde de displazi bulunmamışsa, hasta 6 ayda bir izlenmeli, displazi bulunmazsa düzenli izlem programına geçilmelidir.

Sporadik kolon kanserinde oluşan bir seri moleküler değişik Tablo 3'de görülmektedir.

Kolitli ilişkili kolon kanserinde APC gen mutasyonu seyrek ve geç evrede, sıklıkla da HGD ve kanserde oluşur (25) (Tablo 3). Bunun aksine p53 mutasyonu ve mikrosatellit instabilite (MSI) ise mukozada erken evrede sıklıkla da displaziden önce oluşur.

k-ras mutasyonunun gelişmekte olan SA'larda polipoid büyümeyi oluşturduğuna inanılır (26).

Tablo 3. Kolon kanserinde karsinogenezis



İBH'da k-ras mutasyonunun seyrekliği düz (flat) büyüme paternine neden olur.

İBH'nın en önemli özelliği olan kronik inflamasyon, oluşan kolon karsinogenezisindeki moleküler değişikliklere katkıda bulunur. p53 mutasyonu da inflamme mukozada inflame olmayana göre daha sıktır.

Deneyisel çalışmalar kronik inflamasyonda oluşan oksidatif stresin DNA 'mismatch repaire' sistem yoluyla erken basamakta MSI'yi uyardığını göstermektedir. ÜK ile ilişkili neoplazmlarda Yine İBH'da APC ve Catenin genlerinde seyrek ve geç mutasyonlar, 3P, P53 ve P16'da sık mutasyonlar (SA'ların aksine) görülmektedir.

ÜK'le ilişkili adenom benzeri DALM ister sağlam isterse kolitik mukozada olsun aynı patobiyolojik antitedir. 3P, APC ve P16 mutasyonu SA ile aynı prevalanstadır. ÜK ile ilişkili adenom benzeri olmayan DALM 'da ise 3P ve P16 mutasyonu yüksek prevalanstadır. Bu çalışmalar adenom benzeri DALM'ların polipektomi ile tedavi edilebileceğini göstermiştir.

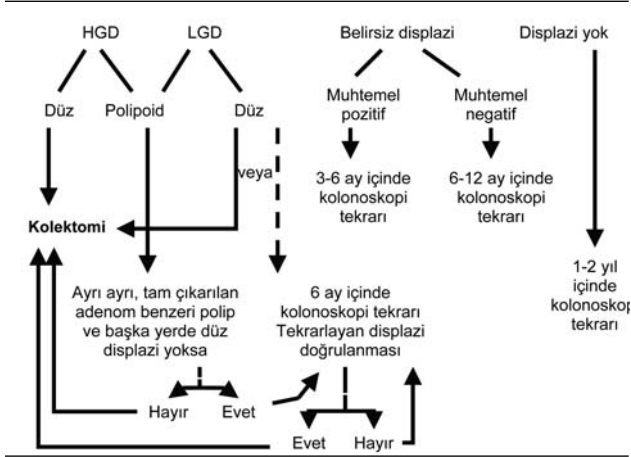
Crohn Kolitli (CK) Hastada Tarama ve İzleme Önerileri:

İntestinal tutulumlu Crohn hastalığında risk, genel popülasyondaki gibidir. CK'da KRK riski ise tutulu yüzey ve hastalık süresi ile ilgili olarak ÜK'daki gibidir. Dolayısıyla tarama ve izleme önerileri de benzerdir. Fakat bu konudaki bilgilerimiz ÜK'dan daha sınırlıdır.

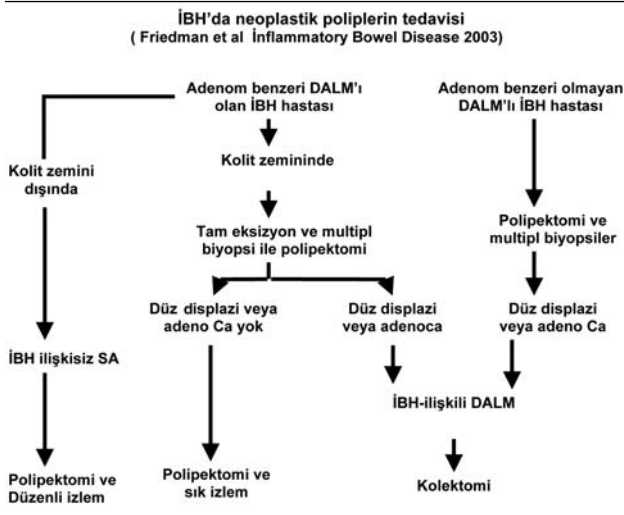
Hastalığın Süresi:

ÜK'da olduğu gibi tanı tarihinden itibaren değil, semptomların başlangıcından itibaren risk artışı ÜK'da olduğu gibi hastalığın 7-8. yılından sonradır. Tarama ve izleme bu tarihten itibaren yapılır.

Tablo 4. İBH'da displazi izlemi



Tablo 5. İBH'da poliplerin tedavisi



Hastalığın yaygınlığı:

Tarama ve izleme kolonun en fazla tutulduğu vakalara önerilir. Bu, biyopsi materyaline göre değil, endoskopik olarak kolonun 1/3'ünden fazlasının tutulumu olarak tanımlanır.

Anormal bulguların kontrolü:

ÜK'da olduğu gibidir. Segmental CK'li hastalarda eğer displazi ve Ca bulunursa cerrahi planlanır. Yalnızca segmental rezeksiyon yeterli midir yoksa ÜK'da olduğu gibi total proktokolektomi mi yapılmalıdır bilinmemektedir.

İBH'da özel klinik durumlar:

Psödopolipler:

- Neoplazik olmayan poliplerdir.
- Mukozal ülserasyonlar ve rejenerasyon sonucu oluşur.

• Parmak şeklinde uzun, multipl kitleler oluşturacak şekilde bulunurlar.

• Friablırlar, biyopsi alırken kolay kanarlar.

• SA veya DALM'la komplike olabilirler.

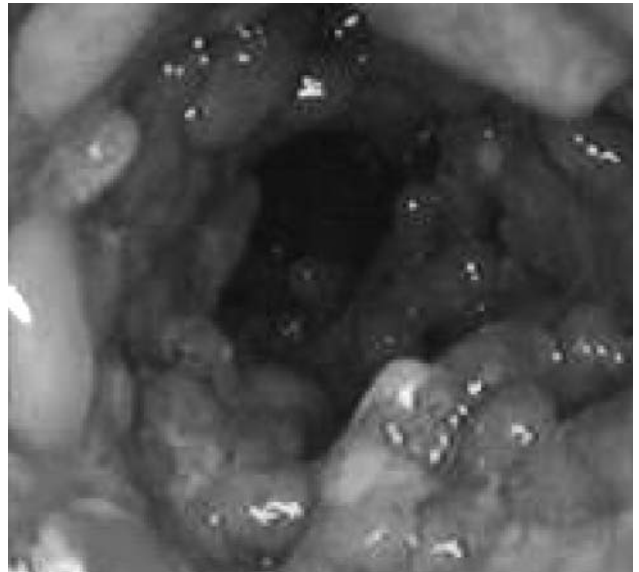
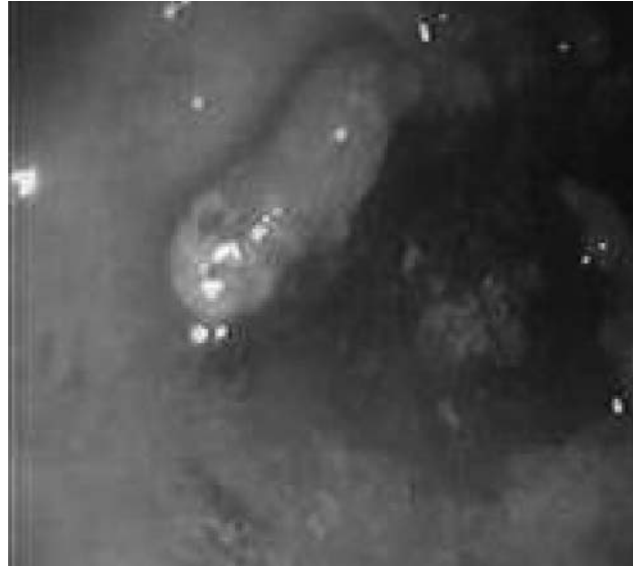
• Biyopsi tanı koydurucudur.

• Düz mukozaya rutin olarak izlenmeli, şüpheli polipoid lezyonlar çıkarılmalıdır.

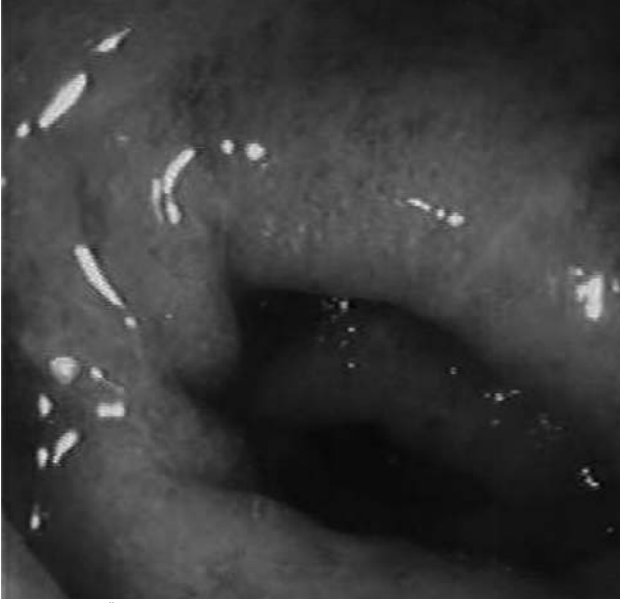
Ülseratif Kolitte Darlıklar:

• ÜK'da darlık varsa kolektomi kuvvetle düşünülmelidir.

• Altta büyük oranda Ca yatar.



Şekil 10. İBH'da psödopolipler

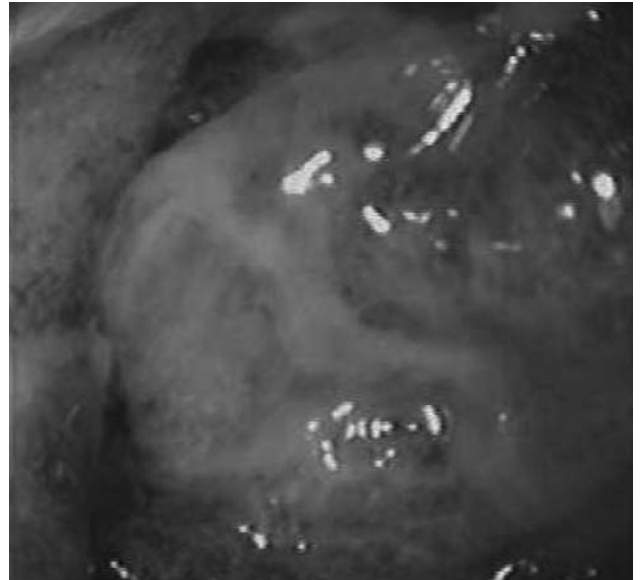
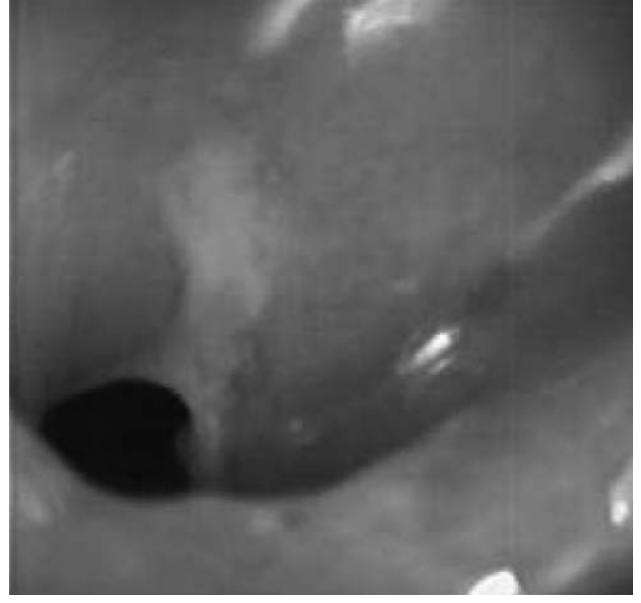


Şekil 11. Ülseratif kolitte darlık

- Darlıktan pediatrik kolonoskop kullanarak (11mm) geçilmeli ve multipl biyopsiler alınmalı, fırça sitolojisi yapılmalıdır.
- Bu biyopsiler negatif bile olsa kolonoskopi 3-4 ay içinde tekrarlanmalı,
- CT ile kolon değerlendirilmeli ayrıca ÜK değil de CK olup olmadığı irdelenmelidir.

Crohn Kolitinde Darlıklar:

- CK'da darlık varsa izlem pediatrik kolonoskop ile yapılmalıdır.
- Ba'lu grafi veya CT ile proksimal kolon değerlendirilmelidir.
- Eğer hastalığın süresi 20 yıldan fazla ise %12 oranında birlikte KRK olabilir.
- Cerrahi (total kolektomi veya segmental rezeksiyon) düşünülmelidir.



Şekil 12. Crohn kolitinde darlıklar

- 6 cm.nin altındaki Crohn darlıkları veya anastomatik darlıklarda balon dilatasyonu uygulanır.
- Daha uzun darlıklarda perforasyon riski vardır.
- Artmış Ca riski nedeni ile anal darlıklarda da malign hastalık dışlanmalıdır.

Kudo klasifikas. göre pit paterni	Non-neopl / neopl	Non-invaz / invaz	İnvaz. Derin (EUS)
I	Non-neopl	-	-
II	Non-neopl	-	-
III	Neopl	Non-invaz	m
III _s	Neopl	Non-invaz	m
IV	Neopl	Non-invaz	m
V ₁	Neopl	Non-invaz	m,sm 1
V _n	Neopl	İnvaz	Sm2 (en az)

Yeni Endoskopik Teknikler:

ÜK'lı hastalarda kolitle birlikte displazi ve Ca'nın genellikle düz-multifokal olması nedeni ile tanısı güçtür.

Son zamanlarda geliştirilmiş yüksek rezolusyonlu, magnifiye endoskoplara kullanımı ile kromoendoskopinin (KE) kombinasyonu ÜK'da neoplazi tanısını belirgin olarak artırmıştır.

Pankromoendoskopi, metilen mavisi (MM) veya Indigo Carmine (IC) ile şüpheli lezyonları gösterir.

Magnifiye endoskop yardımı ile yüzeysel pit paternleri neoplazik ve non-neoplazik olarak oldukça kesin şekilde tanınabilmektedir.

KE, güvenli bir tekniktir. Standart endoskopiye en fazla 10dk. uzatır ama neoplastik lezyonların tanısını 4-5 kat artırır. Ancak kolitle birlikte olan neoplazi ve SA'nın ayırılması bu teknikle de mümkün değildir. Bu, önemli bir problem olarak kalır. Zira birisi polipektomiye giderken diğeri için proktokolektomi gerekir.

IC'nin kullanıldığı bir çalışmada 100 ÜK hastasına önce körlemesine 10 cm aralıklarla 4 kadrandan toplam 2904 biyopsi alındı. Hiçbirinde displazi saptanmadı. Boyama sonucu şüpheli lezyonlardan sadece 157 biyopsi alınması gerekti ve 9 displazik lezyon saptandı. Bunlardan 7'si yalnızca IC uygulandıktan sonra görüldü (27).

Magnifiye endoskop yardımı ile mukozal yüzey analizi, neoplastik ve non-neoplastik olarak 'pit patern klasifikasyonu' olarak yapılmıştır.

Kudo'nun klasifikasyonunda histolojik, makroskopik ve büyüklük olarak 5 tip pit paterni tanımlanmıştır.

Tip I ve II Benign hiperplastik ve inflamatuvar mukozal poliplerde (tümör dışı), Tip IIIs, Tip IIIIL, Tip IV, Tip Va ve Tip Vn adenomatöz ve neoplastik dokularda görülmektedir.

MM ile yapılan kromoendoskopide de MM+ magnifiye kolonoskop kullanılarak:

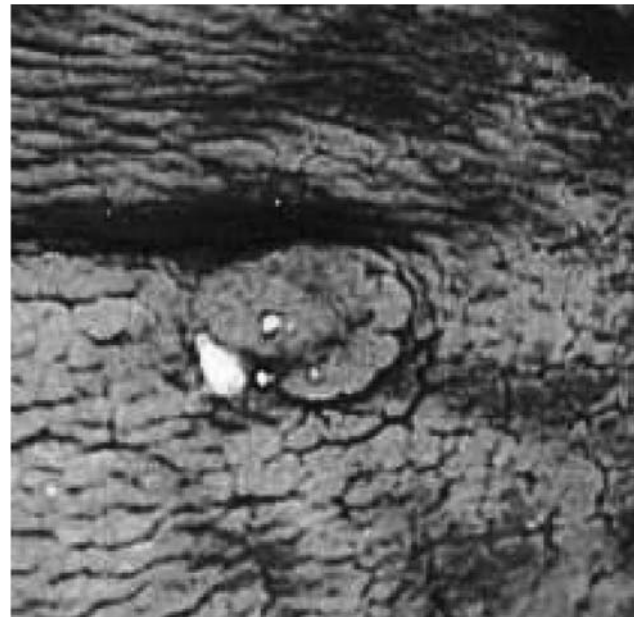
Pit patern I-II---Hiperplastik ve inflamatuvar

Pit patern III-IV---İntraepitelyal neoplazi veya malignite

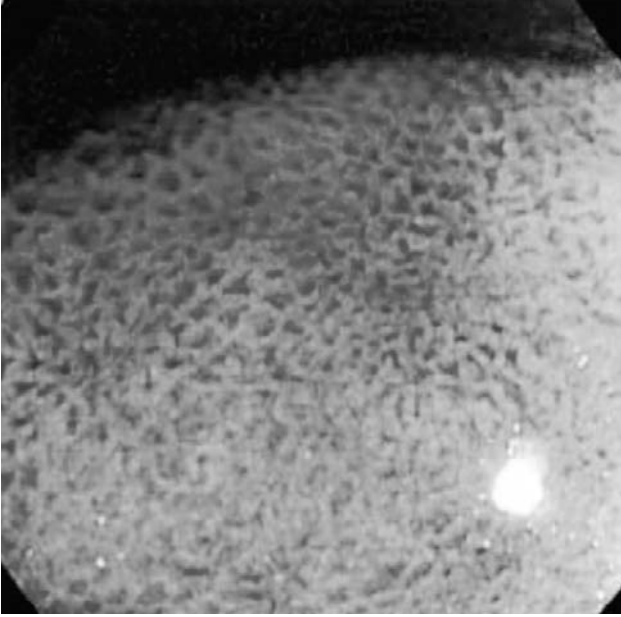
non-neoplastik ve neoplastik lezyonların ayrımında %93 oranında sensitif ve spesifik bulundu. İntakt mukozada pitler normaldi (28).



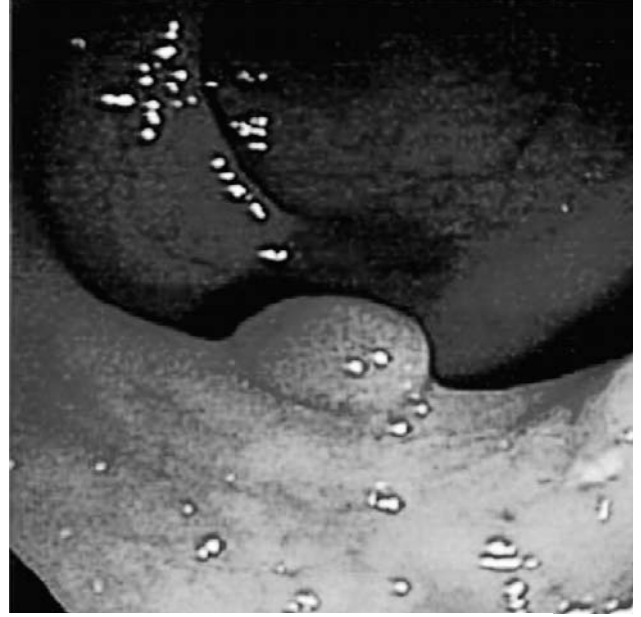
Şekil 13-a. Non- magnifiye



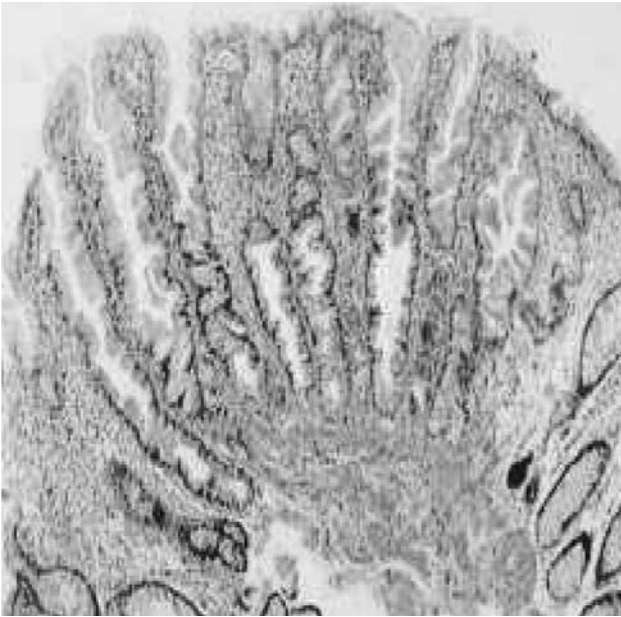
Şekil 13-b. Magnifiye (x20; %0.2 indigo carmine)



Şekil 13-c. Magnifiye (x80)

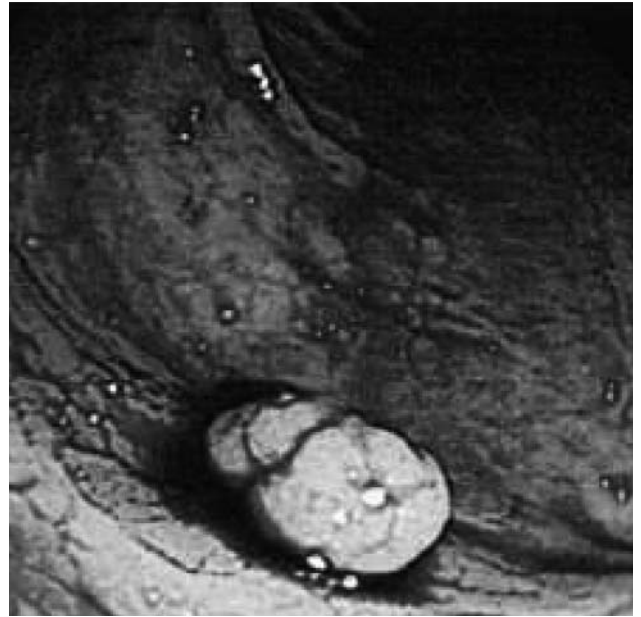


Şekil 14-a. Non- magnifiye

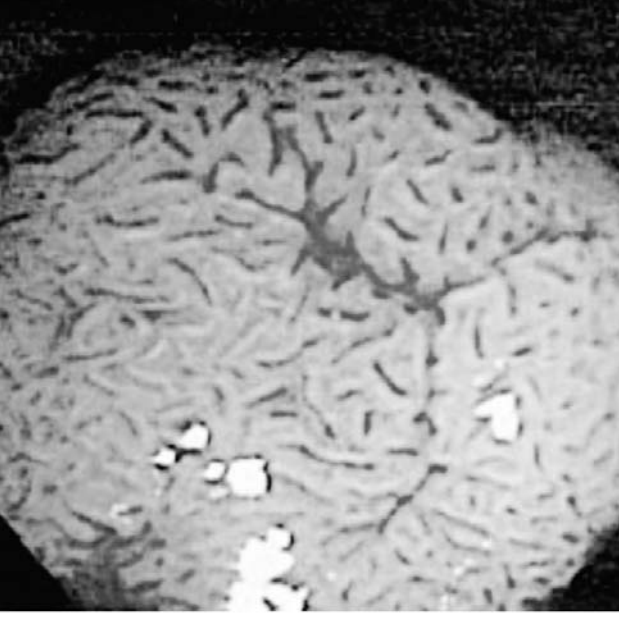


Şekil 13-d. Benign hiperplaziyi gösteren histolojik örnek

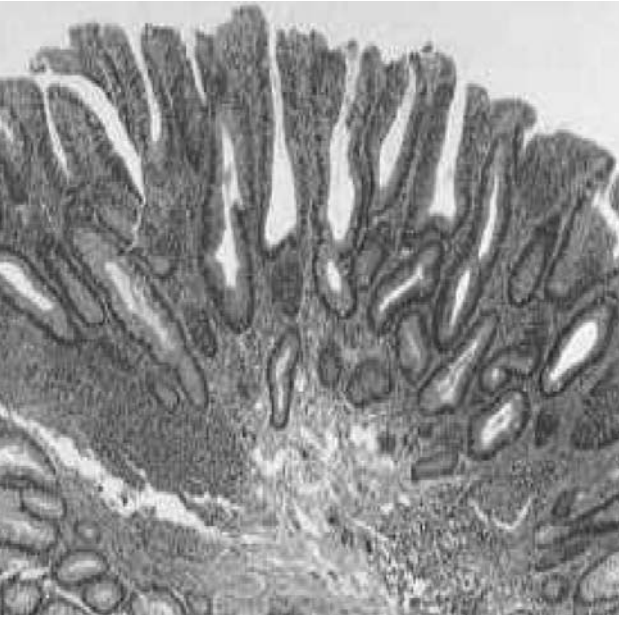
Şekil 13. Kudo klasifikasyonu Tip II: Bu patemde normalden hafif geniş çapraz veya yıldız şeklinde pitler vardır. Hiperplastik lezyonlarda veya adenomatöz- hiperplastik dokunun kanşımı olan 'serrated adenom'larda görülür. Fuji Klasifikasyonuna göre non- neoplastik pit paternidir



Şekil 14-b. Magnifiye (x20; indigo carmine % 0.2)

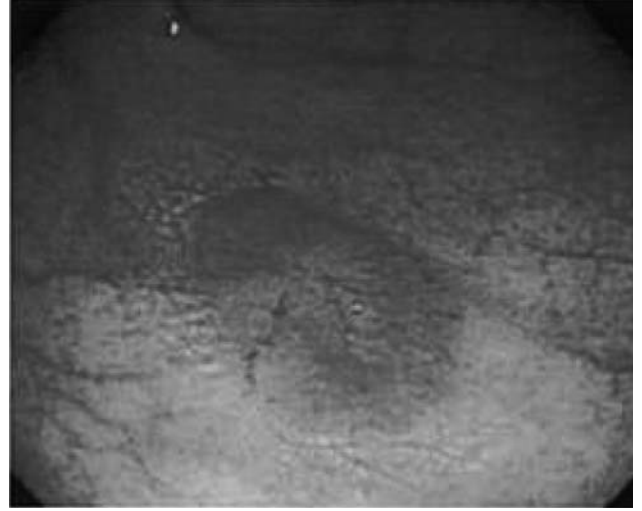


Şekil 14-c. Magnifiye (x60)

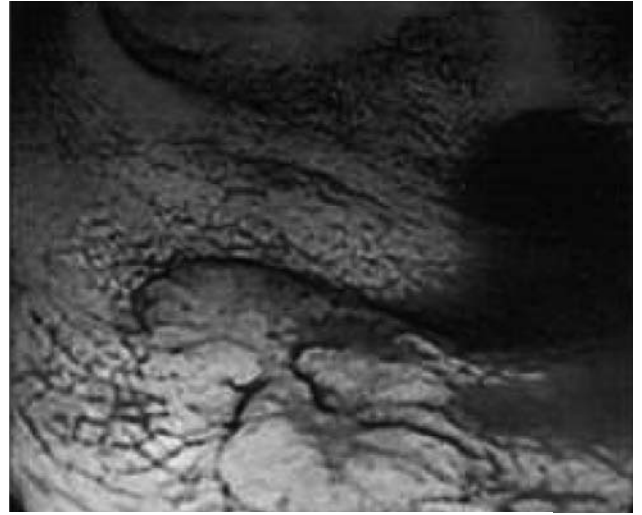


Şekil 14-d. Histoloji

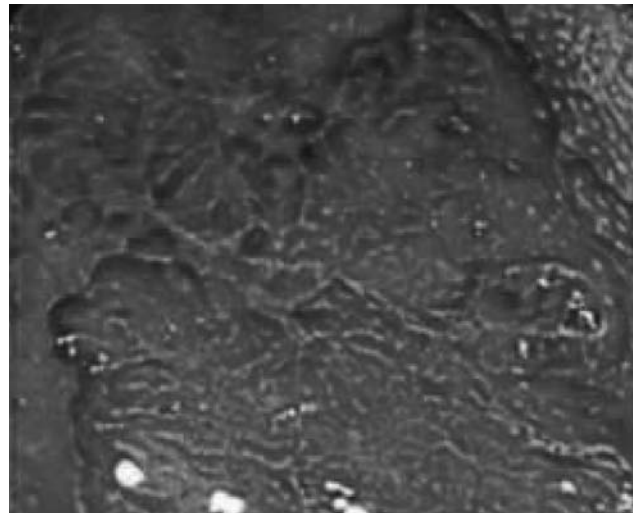
Şekil 14. Kudo klasifikasyonu Tip III: Normal pitlerden büyük, uzun, biraz kıvrık pitler. Bu pit paterni genellikle adenomatöz lezyonlarda bulunur. Bu morfoloji, dilate lümen yapısı ve aynı orifiste sonuçlanan birkaç dal nedeniyle oluşur. Bu patern genellikle düşük veya orta derecedeki displazi ile ilişkilidir. Fuji klasifikasyonunda neoplastik, non-invaziv pit paternine girer



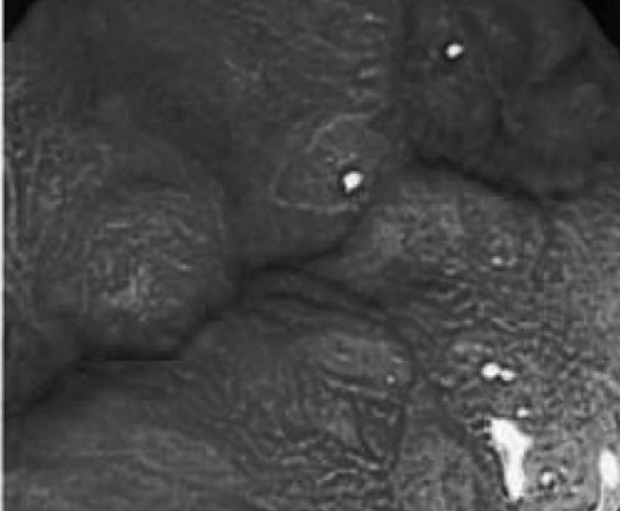
Şekil 15-a. Non- magnifiye



Şekil 15-b. Non- magnifiye (boyanmış)

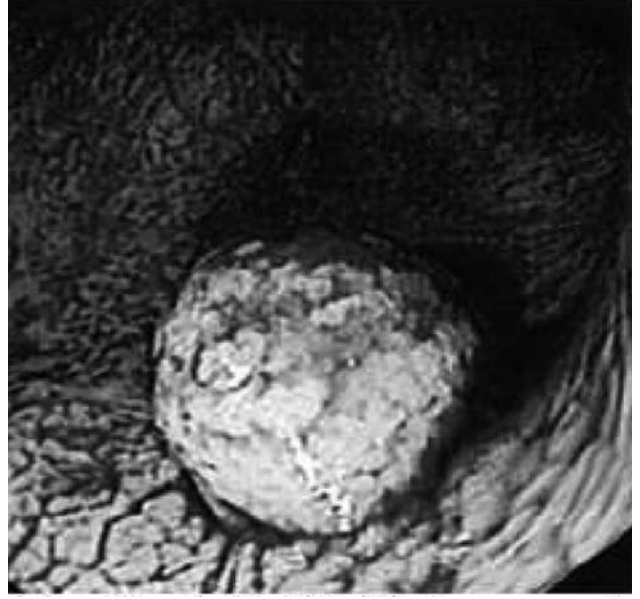


Şekil 15-c. Magnifiye (x80, % 0.05 crystal violet)

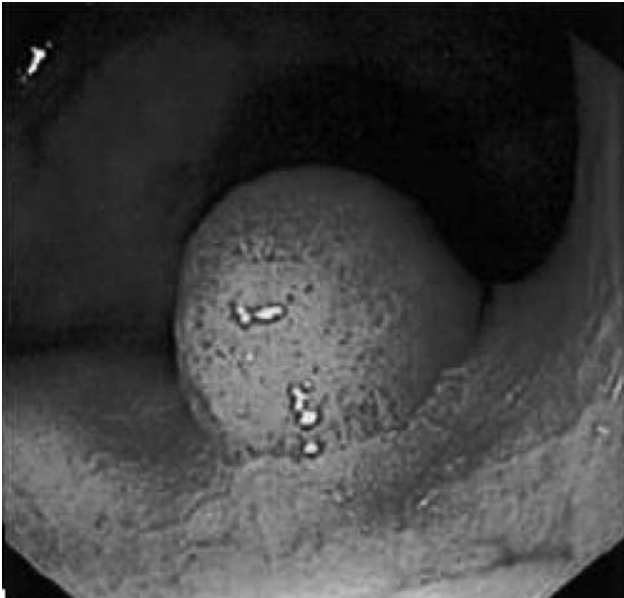


Şekil 15-d. Magnifiye (x100, %0.05 crystal violet)

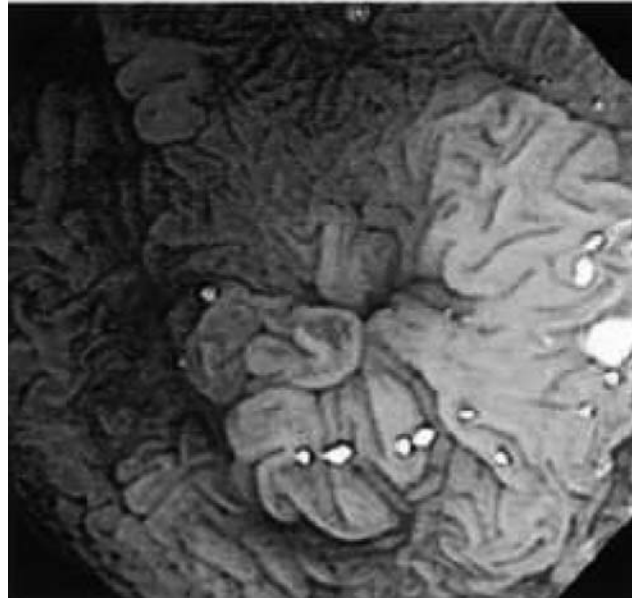
Şekil 15. Kudo klasifikasyon Tip IIIs: Normal pitlerden daha küçük, yuvarlak pitler ve sıkı bir yapı. Bu pit paterni, adenomatöz dokunun dallanması olmaksızın düz ve kısa kript yapısından oluşur. Bu patern genellikle şiddetli displazi ve bazen de karsinoma in situ'yu gösterir. Fuji klasifikasyonunda neoplastik, non- invaziv pit paternidir.



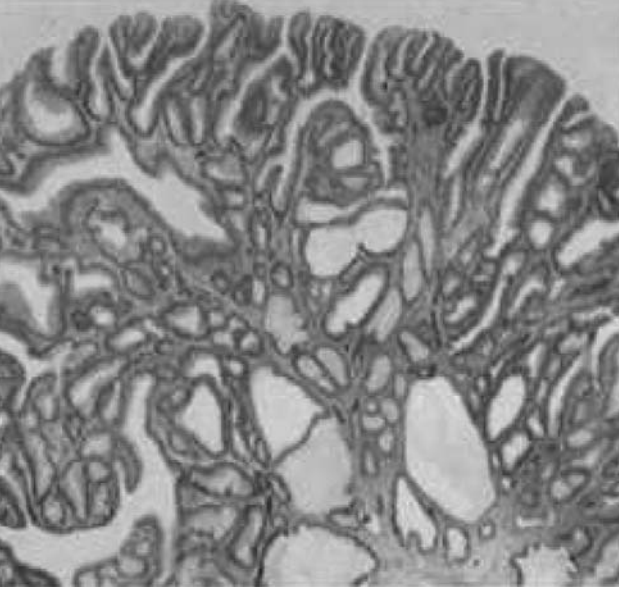
Şekil 16-b. Magnifiye (x20, % 0.2 indigo carmen)



Şekil 16-a. Non- magnifiye

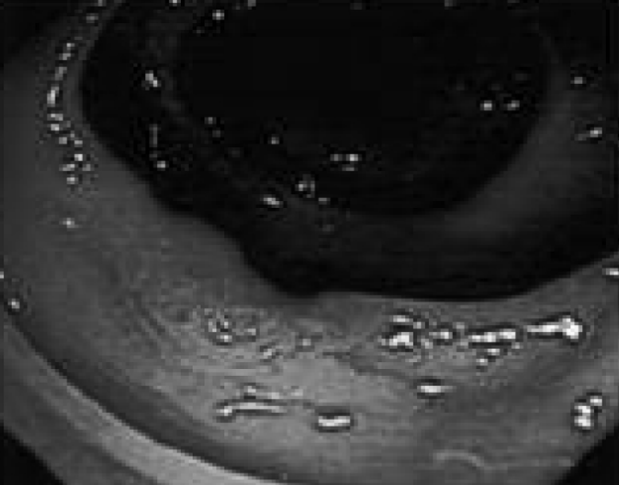


Şekil 16-c. Magnifiye (x50)

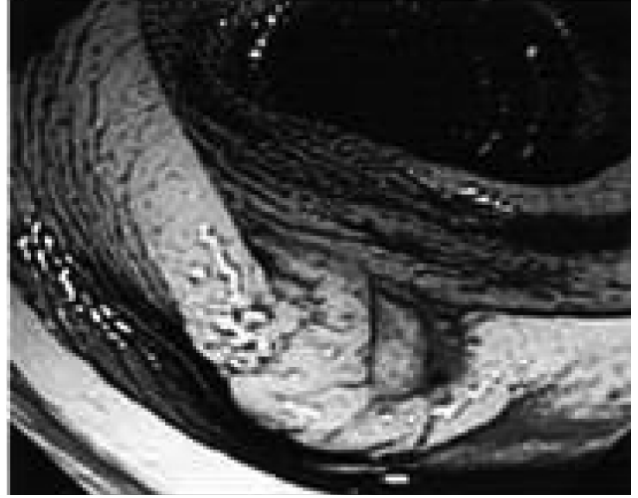


Şekil 16-d. Histoloji

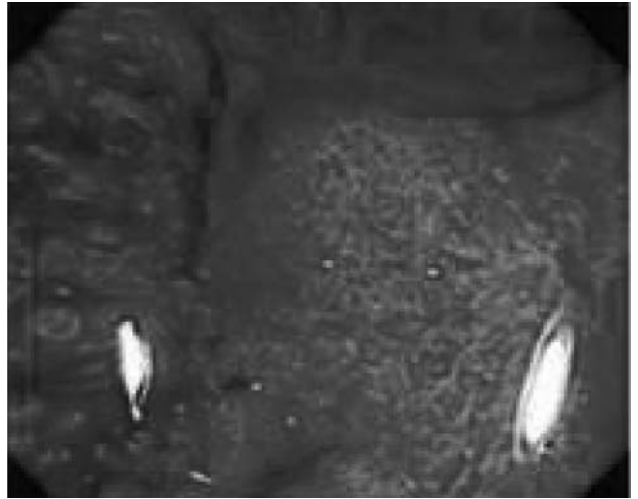
Şekil 16. Kudo klasifikasyon Tip IV. Tip III'deki yaygın adenomatöz pitlerle karşılaştırıldığında daha büyük ve tortioze pitler (beyin yüzeyine benzer şekilde). Genellikle bu villöz yapı konvansiyonel olarak da görülebilen ve büyük polipoid lezyonlarda bulunan, lateral olarak yayılan tümörlerde görülebilen bir yapıdır. Fuji klasifikasyonunda neoplastik, non- invaziv pit paternini gösterir



Şekil 17-a. Non- magnifiye



Şekil 17-b. Magnifiye X20

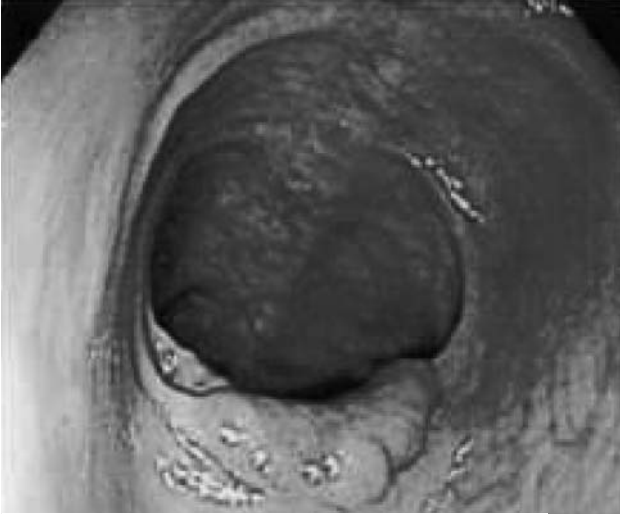


Şekil 17-c. Magnifiye X80

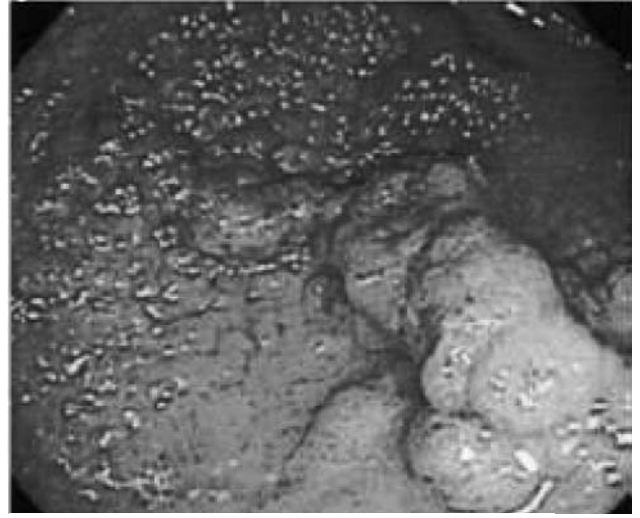


Şekil 17-d. Magnifiye X100

Şekil 17. Kudo klasifikasyonu Tip Va: Değişik büyüklükte, irregüler yapıda, heterojen morfolojiden oluşan pitlerdir. Pit dağılımı yer yer kesilmesine rağmen yine de bütün pitler tamamen şekillenebilir. Bu pit paterni süperfisiyel invaziv karsinomu gösterir. Fuji klasifikasyonunda neoplastik, non-invaziv pit paternini gösterir



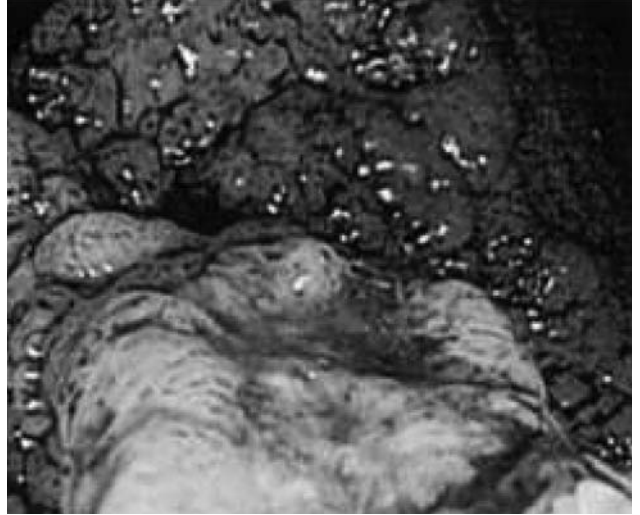
Şekil 18-a. Non- Magnifiye



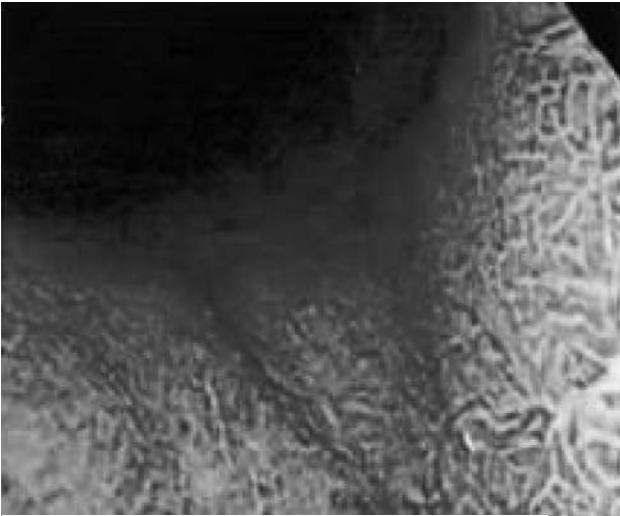
Şekil 19-a. Non- Magnifiye



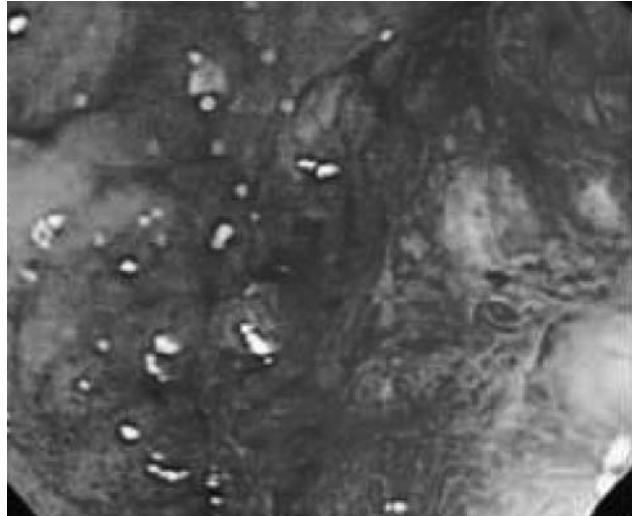
Şekil 18-b. Magnifiye (x20, %0.2 indigo carmen)



Şekil 19-b. Magnifiye (x60, % 0.2 indigo carmen)



Şekil 18-c. Magnifiye (x100, %0.05 crystal violet)



Şekil 19-c. Magnifiye (x60, % 0.2 indigo carmen)

Şekil 18. Kudo klasifikasyon Tip Vn: Pitler tamamen kaybolmuştur. Bu bulgular submukozal tabakada derin bir invazyon olduğunu gösterir. Fuji klasifikasyonunda neoplastik, non- invaziv pit paterni olarak sınıflandırılır

Şekil 19. Derin invaziv karsinom örneği. Crystal violet ile boyandıktan sonra yüksek magnifikasyonda net olarak gösterilebilmektedir. Fuji klasifikasyonunda neoplastik – invaziv pit paterni olarak sınıflandırılır.

Gelecekte Beklentiler:

Doku ve dışkı örneklerinden yapılan moleküler tetkikler, İBH'daki Ca riskini azaltmada yeni gelişmelere gebecektir.

Washington Üniversitesindeki araştırmacılar rektal biyopsi örneklerinden DNA analizleri yaparak yüksek riskli hastaları tanımlayabileceklerini göstermişlerdir (29). Bu da uzun süreli İBH'sı olan hastalarda KRK İnsidansına yeni bakış açılar getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Eaden A, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854- 62.
3. Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 1994; 35:1507-8.
4. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: Results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. Vol:12 , No:3, March 2006; 205-11.
5. Mathy C, Schneider K, Chen Y et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. Vol:9, No:6 November 2003; 351-5
6. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:841-7.
7. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001; 48: 430-4.
8. Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 432-40.
9. Askling J, Dickman PW, Karlen P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-62.
10. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-9.
11. Eaden J, Abrams K, Ekbom A. et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study: *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C et al. Does the use of 5- aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; Vol:98, No:12, 2784-7.
13. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL. et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:29-32.
14. Darrell S, Pardi, Edvard V, Loftus JR. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.
15. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711-4.
16. Connell WR, Lennard- Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994; 107: 934-44.
17. 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: 1127-32.
18. Itzkowitz SH, Present DH, for the Crohn's and colitis foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus Conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Volum 11, Number 3, March 2005; 314-21.
19. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1228- 33.
20. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-4.
21. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. Clinicopathological characteristics of carcinoma Complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 1419-23.
22. Connell WR, Lennard- Jones JE, Williams CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:934-44.
23. Ullman T, Croog V, Harpaz N et al. Progression of flat low grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311-9
24. 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; 1127-32.
25. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126; 1634- 48.
26. Yashiro M, Carethers JM, Laghi L et al. Genetic pathways in the evolution of morphologically distinct colorectal neoplasms. *Cancer Res* 2001; 61; 2676- 83.
27. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53; 256-60.
28. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylen blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124; 880-8.
29. Brentnall TA, Molecular underpinnings of cancer in ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003 : 64-8.