

# İnflamatuvar Barsak Hastalığında Erken Kansere Tanısına Güncel Yaklaşım

Mehmet BEKTAŞ, Hülya ÇETİNKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

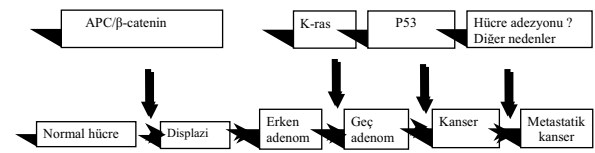
İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); benzer patogenetik mekanizmalara dayanan, nedeni halen tam olarak aydınlatılamamış immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ilişkisinin sorumlu tutulduğu, farklı klinik antitelerle karşımıza çıkan Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK) ve indeterminate koliti içermektedir (1). Muhtemel bakteriyel orijinli bir antijen tarafından mukozal inflamasyon tetiklenir ve oluşan inflamasyon bazı mutasyonlara yol açarak kanser gelişimine neden olur (2).

## KOLOREKTAL KARSİNOGENEZİS

Her doku veya organ kendi spesifik genlerine sahiptir ve bu genler tarafından regüle edilmektedir. Barsak epitel homeostazisinde hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve ölüm arasında çok ince bir denge vardır (3). Normal erişkin kolonunda 105 epitel hücresi vardır ve bunların 1/6'sı ile 1/3'ü her 24 saatte değişerek lümen içine atılmaktadır. Barsak epitel kolonda liberkhün kriplerinin alt kısmında lokalize kök hücrelerinden köken alır. Normal koşullarda stem hücreler asimetrik bölünerek bir kök hücre ve ondan bir kardeş hücre doğar. Bu kardeş hücre daha sonra diferansiye olarak göç eder. Her göç eden hücre ortalama 4-6 kez bölünerek kriplerin üzerindeki dış mukozayı kaplar. Stres durumlarında kök hücre simetrik bölünür ve iki

kardeş kök hücre ortaya çıkar. Bilinmeyen mekanizmayla ortaya çıkan bu durum belki de tümörögenезis için bir hedef olabilir.

1990 yılında Vogelstein ve arkadaşları kolorektal kanser (KRK) gelişimi için multiple modelini ortaya koymuşlardır (4). Bu hipoteze göre Adenomatous Polyposis Coli (APC) tümör süpresör geni tümör gelişiminin başlaması için anahtar rolü oynamaktadır. APC gen mutasyonları ve hipermetilasyon erken dönemde, takiben K-ras mutasyonları; Deleted colorectal cancer (DCC) ve geç dönemde p53 gen mutasyonları oluşur (Şekil 1). Tümörögenезis çoklu basamaklar içermektedir. Her basamak normal kolon hücresinin maligniteye dönüşümü sırasındaki genetik değişiklikleri gösterir (5). Hiperproliferasyonun herediter ve sporadik kanserlerin oluşumu için preneoplastik formu olan adenom olduğuna inanılır. Bu süreçlerin her ikisinde de etkili olan gen APC genidir. APC'nin fonksiyonunun kaybı kript homeostazinin regülasyonunun bozulmasına yol açar.

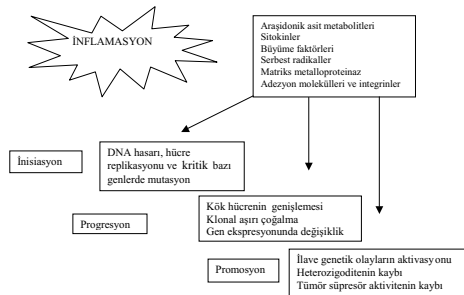


Şekil 1. Kolorektal kanser gelişim modeli

APC genindeki mutasyon küçük benign tümörlerin oluşumu için yeterlidir, fakat tümörün progresyonu ve daha ileri formlara dönüşümü için yeterli değildir. Bunun için ilave genetik ve epigenetik araçlara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik instabilite gösterilmiştir. Bu genetik instabilite anoplidi ile kromozomal değişiklikleri içeren kromozomal insitabilite ve mikrosatellit insitabilite gibi iki grup moleküler değişimi içermektedir (6,7).

## İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA DİSPLAZİ VE KANSER GELİŞİMİ

Son zamanlarda kronik Crohn kolitiyle birliktelik gösteren kanserler tanımlansa da kolorektal kanserler ÜK ile daha sık birliktelik gösterir. İnce barsak tutulumu olan CH vakalarında düşük oranda ince barsak kanseri görülür. ÜK'li hastalarda KRK genel popülasyondan 20-30 kat daha fazladır ve kanser gelişimi klasik adenom kanser ilişkisinden çok displazi yoluyla olur (3, 8, 9) Aktif kolit dönemlerinde yapılan biyopsi örneklerinde rejeneratif epitel ile displaziyi birbirinden ayırt etmek çok zordur. Bu nedenle akut inflamatuvar mukozal değişiklikler gerileyene kadar incelenme ertelenmelidir. Çoklu inflamatuvar kaskadın kanserin başlangıcı ve metastatik tümör haline gelmesinde rolü olabilir. İnflamasyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, araşidonik asit metabolitleri, sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar, adezyon molekülleri ve integrinler DNA hasarı ve hücre replikasyonunda gerekli olan kritik genlerin mutasyonuna yol açarak inisiasyon; başlangıç kök hücrelerin ekspansiyonu ve gen ekspresyonu ile progresyona; heterozigotidenin kaybı, tümör süpresör aktivitenin kaybı, displazi, kanser, invazyon ve metastaz ile promosyona etki etmektedir (Şekil 2). İnflamasyona rağmen her ÜK olgusunda ve deneysel kolit geliştirilen bütün hayvanlarda kanser ve/veya displazi görülmemektedir.



Şekil 2. İnflamasyona bağlı gelişen değişiklikler

İBH ilişkili kanserlerde de-novo gelişim söz konusu değildir (10). Ancak bunlarda bazı genetik değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu genetik dengesizlik sporadik KRK ve herediter KRK gelişimine benze-memektedir (8,9). Burada allel kaybı, delesyon, germ line veya tümör protoonkogenlerin somatik mutasyonu veya p53, K-ras, DCC ve APC gibi tümör süpresör genlerinde mutasyonlar ve DNA "mismatch" tamir genlerinin polimorfizmi (MSH) vardır. Ayrıca p16, p27, TGF beta 1 tip II reseptör, cadherinler, ve catenin gibi proteinlerin ekspresyonundaki değişikliklerde etkindir (11-13).

## DİSPLAZİNİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

**1. Büyümenin stimülasyonu devresi:** Onkogenler normal hücre genlerinin mutant versiyonlarıdır, hücre bölünmesini stimüle eden proteinleri içerirler. Bu proteinler: büyüme faktörleri ve/veya büyüme faktörleri için reseptörler, K-ras, c-myc ve siklinler ile fosfotazlardır. Büyüme stimüle eden ajanlar arasında K-ras sıklıkla gastrointestinal sistem kanser ve displazi gelişiminde yer almaktadır (15,16). Ras proteinleri düşük molekül ağırlıklı GTPazlardır. Plazma membranında GDP'ye bağlanınca inaktif, GTP'ye bağlanınca aktif olurlar. Ras proteinleri insan kanserlerinde en fazla araştırılan mutant onkogenlerdir. Bu protein, hücre büyümesinde promotör etkiye sahip olup yoğun ve uygun-suz sinyal iletimine neden olur. APC/  $\beta$ -catenin yolu gastrointestinal sistem kanser ve displazilerinde büyüme stimüle eden tümör süpresör gen/onkogen yoludur. Normalde  $\beta$ -catenin, APC ve GSK-3 beta ile kompleks halindedir. Bu kompleks  $\beta$ -catenin fosforilasyonu ve yıkımına yol açar. APC'nin veya  $\beta$ -catenin mutasyonu iki proteinin interaksyonunu önler. APC/  $\beta$ -catenin yolunun kesilmesi serbest  $\beta$ -catenin artışına ve nükleusta akümüle olmasına yol açar. Bu artan  $\beta$ -catenin T cell faktör ile birlikte c-myc, cyclin D1 ve c-jun gibi gastrointestinal sistem epitelinin transformasyonu ve proliferasyonu için gerekli olan bir çok genin transkripsiyonuna neden olur.

**2. Büyümenin inhibisyonu devresi:** Tümör süpresör genler hücre büyümesini sınırlayan genlerdir. Bunların fonksiyonlarının kaybı sonucu büyümenin durdurulması için gerekli sinyale karşı direnç gelişir. Bu genlerin fonksiyonunun kaybı genellikle nokta mutasyonu, allel kaybı ve DNA metilasyonu gibi mekanizmalar sonucu oluşur.

Allel kaybı; "LO" H veya heterozigotide kaybı olarak bilinir. Gastrointestinal sistem displazilerinde yaygındır.

Anormal DNA metilasyonu; sıklıkla promotör spesifik genin DNA metilasyonunda artış vardır. Bu devrede değişen gen sıklıkla pRB (retinoblastoma gene product) ile ilişkilidir (17-20). Bu yolun hemen bütün malign ve displazik olaylarda kesilmiş olduğu düşünlür.

#### Bu devredeki değişimler;

- pRB'nin kendisindeki mutasyonu sonucu E2F'ye uzun süre bağlanamaması,
- Human papillom virüsü veya adeno virüs gibi viral proteinlerin bağlanması sonucu pRB geninin inaktive olması
- pRB geninin normal regülasyonunda değişiklikler olması

**3. Apoptozdan kaçış:** Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür. Apoptotik yol sağlıklı hücrelerde normalde durgundur. Fakat hücresel stres veya DNA hasarı sonrası hızlanır. Apoptoz kontrolünde yer alan tümör supresör gen p53'dür. p53; DNA tamiri için genleri içeren bir transkriptör faktördür. Bu genin fonksiyonlarının kaybı mutasyonlar, viral inaktivasyon, MDM2'nin normalden fazla ekspresyonu ve allel kaybı (LOH) sonucu oluşur. Mutant p53 biyolojik olarak inaktif olmasına rağmen normal yapısından daha stabildir ve gastrointestinal sistem displazilerinde aşırı salınımı vardır. Artan p53 düzeyleri ve p53 hedef geninin transkripsiyonunun aktivasyonu, DNA tamir, apoptoz ve hücre siklus ölümüne veya duraklamasına yol açar (21-23).

**4. Cheating the generational clock "Jenerasyon saatinin kandırılması":** İnsan hücreleri devamlı proliferasyon için ikiden fazla engeli yenmelidir. İlk bariyer p53 ve pRB tümör supresör yoludur. Bu yolların inaktivasyonu sonucu yaşam uzar, ancak ölümsüzlük söz konusu değildir. Normal hücrelerde tekrarlayan DNA replikasyon zincirleri sonucu telomerler 50-200 baz arasında kısalır. Bu kısalma krize kadar devam eder, bu durum kromozomal instabilite ve hücre ölümüyle karakterizedir. Telomerlerin stabilizasyonu, telomeraz aktivasyonu tarafından sağlanabilir (24). Bir çok insan displazi formunda ve kanserlerinde telomeraz over ekspresyonu vardır.

**5. "DNA mismatch repair genler":** Son yıllarda erken kanserlerde ve displazinin oluşumunda mis-

match repair gen mutasyonları gösterilmiştir (25). Burada çeşitli basamaklarda bir veya daha fazla proteinin kaybı veya inaktivasyonu söz konusudur. DNA mismatch repair sisteminin değişmesiyle tümör içinde APC, K-ras, ve p53 mutasyonları oluşur (26).

## ÜLSERATİF KOLİT HASTALIĞINDA KANSER GELİŞİMİ

### I. Ülseratif kolit'de kolorektal kanser oluşumunu etkileyen risk faktörleri:

**A. Hastalığın süresi ve yaygınlığı:** Hastalık süresi 8 yıldan az olanlarda kanser oranı son derece azdır. Takip eden yıllarda her yıl için kanser riski %0.5 ile %1 arasında artar. 20 yılın sonunda meta analizlerde oran %8 bildirilmiştir (27). Pankolitli olgularda 8 yıl, sol kolon tipi olgularda 12-15 yıldan önce kolonoskopik inceleme önerilmemektedir. 20 yıldan sonra kanser riski %5-10, 35 yıldan sonra ise %30 dur. Risk tamamen hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ilişkili olup; aktivitesi, atak sayısı ve remisyon dönemleri ile ilişkili değildir. Pankolit, sol kolon tip ve proktit için rölatif risk sırasıyla 14.8, 2.8 ve 1.7'dir. İBH'da kanser aynı yaş grubunda İBH olmayanlardan daha erken yaşta oluşur, oluşan kanserin lokalizasyonu İBH olmayan kişilere benzer.

**B. Hastalığın şiddeti:** Oluşan ciddi inflamasyon homeostazisi bozar ve genetik mutasyonların oluşumuna katkıda bulunarak neoplazi riskini artırır. İnflamasyon artışı ve kanser riski arasındaki ilişkiyi gösteren veri olmamakla birlikte inflamasyonun türünün değişmesi ve kişinin remisyonda kalmasının kanser riskine katkısı azdır. Çünkü hastalık aktivitesi artan hastaların kolektomiye maruz kalması daha muhtemeldir. Bu durum bu kişilerde kanser gelişme oranını rölatif olarak azaltır. Pinczowski ve arkadaşları her yıl birden fazla akut alevlenme epizodu geçiren hastalarda KRK riskini göstermede yetersiz kalmışlardır (28). Proktit ve proktosigmoiditli olgularda da KRK riskinin artması beklenirken data bu birlikteliği göstermemiştir (29).

**C. Hastalığın başlangıç yaşı:** İsviçre'den yayınlanan bir çalışmada hastalık ne kadar erken yaşta başlarsa kanser oranının o derece arttığı belirtilmiştir (30). Karlen ve arkadaşları 1955-1989 yılları arası 1547 ÜK'li olguyu takip etmişler hastalık başlangıç yaşı 29 yaş altı popülasyonda 29 yaş üstü popülasyona göre kanser gelişim riskini yüksek bulmuşlar. (31). Ekborn ve ark. ise 14 yaş altı, 14-29 yaş arası ve daha yukarı olmak üzere üç grubu

karşılaştırmışlar; 14 yaş altında hastalık başlayanlar yüksek risk, 14-29 yaş orta risk ve 30 üzerini düşük risk şeklinde sınıflamışlardır. Multi-varyant analizde hastalığın başlangıç yaşı bağımsız faktör olarak bulunmuş (30). Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada da 0-19 yaş arası için KRK gelişimi için risk 20-39 yaş grubuna göre yüksek bulunmuş (32).

**D. Striktür varlığı:** Striktürü olan ÜK olgularında displazi ve kanser gelişimi daha fazladır. Gumaste ve arkadaşları ÜK hastalarında striktür oranının %5, bu olgularda kanser gelişme oranını ise %24 bulmuşlar (33). Striktür bu olgularda 20 yıllık hastalık süresinden sonra oluşmaktadır. Sol kolon ve rektumda oluşan striktürler daha benign özellik gösterir. Splenik fleksuranın proksimalinde 20 yıldan sonra striktür oluşmuş ve obstrüksiyon semptomlarında varsa olay maligniteye bağlıdır. Bazı ÜK vakalarında striktür olmasına rağmen alınan biyopsilerde displazi saptanamamaktadır, ancak bu vakaların bir kısmında ilerleyen zamanda ileri evrede kanser görülmektedir. Burada sorulan soru striktürü olan ve displazi saptanmayan olgulara kolektomi uygulanıp uygulanmayacağı ve bunların ne kadar sıklıkla takip edileceğidir. Kolonoskopi sırasında saptanan striktür eğer yeterince değerlendirilememiş ise bu olgulara kolektomi uygulanabilir.

**E. Perianal fistüller:** Rektal karsinomlar kendilerini akut anal fistül gibi gösterebilirler. Biyopsi almadan görünümüne bakarak fistülün benign veya malign olduğu söylenemez. Fistüllü hastada progresif ağrı, medikal tedaviye rağmen iyileşmenin görülmemesi, rektal striktür ile birliktelik varsa maligniteye sekonder olarak geliştiği düşünülmelidir.

**F. Uygulanan tedavinin kanser gelişimi üzerine etkisi:** Uzun süre azotiyopürin veya 6-merkaptopürin tedavisi alanlarda neoplazi gelişim oranı kullanılanlara göre artmaktadır. 775 hastalık bir seride immün süpresif tedaviye bağlı karsinom veya non-Hodgkin lenfoma saptanmamış (34). Prospektif olarak yapılan bir çalışmada 86 hastaya 12.5 ay gibi süre boyunca 2 mg/kg/gün azotiyopürin verilmiş ve olgular ortalama 9 yıl takip edilmiş. Hem immün süpresif tedavi alanlarda hemde almayan olgularda kanser saptanmamış. İnfliximab tedavisinin sonuçlarıyla ilgili kısa süreli takipler olması nedeniyle malignite gelişimi üzerine etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur.

**G. Primer Sklerozan Kolanjit (PSK):** ÜK'li olgularda PSK %5 oranında görülür. Yapılan bazı çalışmalarda tek başına ÜK olgularına göre ÜK+PSK olanlar-

da KRK insidansı daha fazla bulunmuş. Cleveland Klinikte yapılmış kohort tipi çalışmada 1976-1994 yılları arası 132 hasta izlenmiş PSK+ÜK ile tek başına ÜK olan olgular randomize seçilerek karşılaştırılmış. ÜK+PSK olanlarda KRK %13, kontrol grubunda ise %3 bulunmuş (35). İsveç'te populasyonun tamamı seçilerek yapılan bir çalışmada ise 1964-1991 yılları arası 104 PSK+ÜK hastası 10-20-30 yıl boyunca takip edilmiş kümülatif kanser riski sırasıyla %10, %33 ve %40 bulunmuş. Oranlar tek başına pankoliti olan ÜK olgularına göre yüksekmış (36). ÜK+PSK olgularında KRK için kolonoskopik tarama erken başlamalıdır. Marchesa ve arkadaşları 1185 İBH'lı olgu ile birlikte sklerozan kolanjit gözlenen 27 olgu içinden kolektomi yapılanların kolektomi materyallerini karşılaştırmışlar, displazi oranı ÜK+PSK %59.5 kontrol grubunda ise %11.5 bulmuşlar (37).

**H. Ailede sporadik kolon kanseri varlığı:** Birinci derece yakınlarında KRK olan bireylerde hastalık gelişme riski iki kat fazladır. Peki İBH'lı olan bireyin birinci derece yakınında KRK varsa kendisinde risk ne kadardır? İsveç'ten yapılan bir çalışmada 1941-1995 yılları arası 19876 ÜK'li bireyde birinci derecede akrabalarında kanser olanlarda ÜK + ailesinde kanser hikayesi olmayanlara göre rölatif risk 2.5 bulunmuş (38). ÜK veya CH'da 50 yaşından önce 1. derece akrabasında KRK görüldü ise rölatif risk 9.2 bulunmuş. Eğer aile hikayesinde 50 yaşından önce kanser gelişimi varsa risk daha da yüksek olabilir. Birinci derecede yakınında 50 yaş altında KRK olan İBH'lı olgulara daha sık ve daha erken dönemde tarama başlanmalıdır.

**I. İleal poş-anal anastomoz varlığı:** ÜK'in altın standart tedavisi ileal poş anal anastomoz ile restoratif proktokolektomidir. Bu prosedürde rezidüel kolonik epitelin içeriği anal mukozektomi yapılmadıkça anal transisyonel zondan (ATZ) ayrılır. Sadece bir retrospektif çalışmada hastaların %3.1'inde ATZ üzerinde low grade displazi geliştiği gösterilmiştir (39). Orijinal kolektomi materyalinde KRK veya displazi oluşan kişilerle ATZ'de kolorektal kanser veya displazi oluşumu oranı artar. Kesin bir uygulama olmamakla birlikte her 2-3 yılda bir bu bölgeden biyopsi alınması ve biyopsi örneklerinde low grade displazi saptandığı zaman sıkı takiple gelecekte tekrarlayan multiple biyopsiler yapılması gerektiği belirtilmektedir. Eğer persistant displazik mukoza veya high grade displazi saptanırsa mukozektomi ya da laser ablasyon tedavisi uygulanabilir. Öyküsünde orijinal kolon segmentinde kanser saptananlarda gelecekte displazi gelişme

riski yüksektir. Bu olgulara anal anastomoz ileal poş yapıldığı dönemde mukozektomi yapılması önerilmektedir. Ancak mukozektomi her proktokolektomi yapılan hastada endike değildir. Çünkü bu işlem istirahat sfinkter tonusunu azalttığı için noktural inkontinans ve pet kullanımının artması-na neden olmaktadır.

**İ. Hastalığın lokalizasyonu:** Pankolitli olgularda vaka kontrol çalışmalarında 20 yıllık süre için önerilen kümülatif kanser insidansı %5.5-%21 arasındadır (40). Populasyon temelli çalışmalarda ise kümülatif kanser riski 20 yıl için %2- %16 iken; 30 yıldan sonra %30 dur (41). Bu kadar geniş dağılımın olması yapılan kolektomi oranına bağlı olabilir. Pankolitli ÜK olgularında KRK için rölaf risk 2.75dir. İsveç'te yapılan kohort tipi bir çalışmada rölaf risk oranı 5.7 dir (42). Meta analiz sonuçlarında kümülatif risk 10 yıllık süre için %2, 20 yıl için %8, 30 yıl için %18 olarak bildirilmiş (27). Sol kolon kolitinin orta derece (intermediate) risk oluşturduğu düşünülür ki vaka kontrol çalışmalarında 20 yıllık süre için oran %1-5 arasındadır (42,43). Prokto-sigmoidit veya proktitli hastalarda KRK riskinin belirgin olarak artığını gösteren veri yoktur. Gilat ve ark. çalışmalarında 20 yıl için kümülatif kanser insidansını proktit için %0 ve prokto-sigmoidit için ise %5 rapor etmişler (44). Bütün yapılan çalışmalardan çıkan sonuç sol kolon hastalığı için kanser riski pan- kolonik tutulum ile karşılaştırıldığında 1/3 ile 1/5 arasındadır.

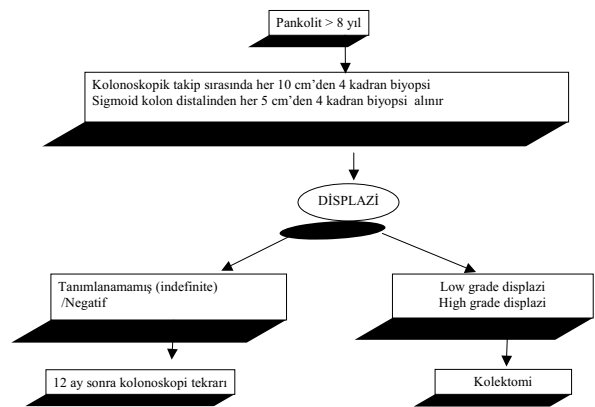
**II: Ülseratif kolitli hastalarda kanser takibi:** Kolonoskopik takipteki amaç low grade displazi veya high grade displaziye kanser gelişmeden önce araştırmak ve bulmak, kanser oluşmuş ise onu erken evrelerde yakalayarak tedavi edip kolayca kür sağlamaktır. Kolonoskopik inceleme için önerilen yol pankolitli ve sol kolon koliti hikayesi olan olguların hastalığın başlangıcından 8-10 yıl sonra incelenmeye başlanmasıdır. Hastalık süresi 10-20 yıl arasında olanlara 2-3 yılda bir, 20 yıldan sonra da her yıl kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Biyopsiler sağ kolon, transvers kolon, inen kolondan her 10 cm'de bir; rektosigmoid kolon ve rektumdan ise her 5 cm'de bir dört kadran olarak alınmalıdır. Aktif hastalık döneminde rejenerasyon gösteren epitel düşük gradeli displazi olarak yorumlanabileceği için biyopsi alınmamalıdır.

Asemptomatik İBH'lı olguların displazi veya kanser araştırması için kolonoskopik incelemenin gerekliliğini inandırmak oldukça zordur. Burada hasta eğitimi önemlidir. Belki gelecekte İBH ilişkili KRK ta-

raması için hastaların araştırma sıklığını ve riskini azaltıcı daha sensitif ve güvenilir tarama yöntemleri bulunabilir.

**Kolonoskopik takip ne sıklıkta olmalı?** Yapılan çalışmaların çoğunluğu eğer hastalık splenik fleksurayı aşıyorsa ve hastalık başlayalıdan beri 8 yıl veya daha fazla süre geçmiş ise tarama çalışmaları başlamalıdır şeklinde. Eğer splenik fleksurayı aşmıyorsa 12-15 yıldan itibaren kolonoskopik takip başlamalıdır. Bu çalışmalarda önerilen takip sıklığı ise yılda birden 3 yılda bire kadar değişmektedir. 20 yıldan sonra takip her yıl yapılmalı, proktit, prokto-sigmoidit için ise takip önerilmemektedir. Burada önemli olan nokta inflame veya hasarlı mukozanın üzerindeki low grade displazi ve high grade displaziden kanserin ayrıdır.

**Klinisyen kolonoskopik takip sırasında nasıl davranmalı?** İşlemin yapılacağı kolon yüzeyi yaklaşık 1-1.5 m<sup>2</sup> dir. Displazi yama tarzında olabilir veya makroskobik olarak tanınmayabilir, böylece anormal bölgeler gözden kaçır. Washington üniversitesinden yapılan prospektif bir çalışmada fokal displaziye %95 doğrulukta göstermek için 56 jumbo biyopsi; kanseri %95 doğrulukta ortaya koymak için ise 64 biyopsi yapılması önerilmiştir. Onlara göre kanser veya displazi araştırmak için en az 18 biyopsi gereklidir (45). Bugün için geniş ölçüde kabul gören görüş çekumdan desenden kolona doğru her 10 cm'de bir, sigmoid kolon başlangıcından itibaren ise her 5 cm'de bir dört kadran biyopsi alınmasıdır. Çünkü yapılan çeşitli çalışmalarda ÜK ilişkili kanserlerin %50 den fazlasının distal kolonda geliştiği rapor edilmiştir. Bu rejim kullanılarak her hasta için ortalama 44 biyopsi alınmalı ve işlem 1-1.5 saatlik süreyi kapsamalıdır (46,47) (Şekil 3).



**Şekil 3.** İnflamatuvar barsak hastalığında kolonoskopik takip şeması



Displazilerin araştırılmasında önerilen başka bir yöntem ise laser induced floresan spektroskopidir. Bu yöntem Barrett özafagus ve özafagus kanserlerinde de kullanılmaktadır.

**III. Histopatolojik değerlendirme:** Lamina propria infiltrasyon göstermeyen neoplastik epitel değişikliğine displazi denilir. Çekirdek, hacmi, şekli ve hücrenin temel bazı yapılarında değişiklik söz konusudur. Çoğu araştırmacılar yanlış olarak displazinin preneoplastik süreç olduğuna inanmaktadırlar (48). 1948 yılında Warren ve Sommers CH'da kanseri ve 1949 da UK'li olgularda öncü prekanseröz lezyonları tanımlamışlardır (49). 1967'de Morson ve Pang KRK gelişiminin bir marker olarak biyopsilerde displazik değişiklikleri göstermişlerdir. Riddell ve arkadaşları ise 1983'de endoskopik biyopsilerde displazi için konsept tanımlamışlardır. Bu konsept küçük değişiklikler olmasına rağmen halen kullanılmaktadırlar (50). Aktif hastalık döneminde alınan biyopsideki reaktif epitel değişikliklerini displaziden ayırt etmek son derece zor ve hemen hemen imkansızdır. Riddell ve ark. bu lezyonlar için "indefinite" terimini kullanmaktadır (50). Bu kategori şimdilerde iki alt gruba ayrılmış olup indefinite displazi muhtemel negatif, indefinite displazi muhtemel pozitif şeklinde tanımlanmaktadır. Pozitif displazi için ise low grade veya high grade terimini kullanılmaktadır. Hastalığın aktif döneminde yoğun mukozal hasar vardır ve bu hasarın tamiri mukozada displaziye benzer proliferatif değişikliklere yol açar. Rejeneratif epitelde çekirdekteki mitotik aktivite artar, nukleolus belirginleşir ve münis yapısı azalır. Eğer bu değişiklikler mevcut ise displazi için tanı indefinite'dir.

Low grade displazide hafif nükleer hiperkromazi ve mukozanın yüzeyinde stratifikasyon vardır. Sitolojik atipi mukozanın yüzeyinde daha belirgindir. Bu değişiklikler çoğu kolon adenomlarında da gözlenir (50) (Tablo 1).

**Tablo 1.** İnflamatuvar barsak hastalıklarında displazi sınıflaması

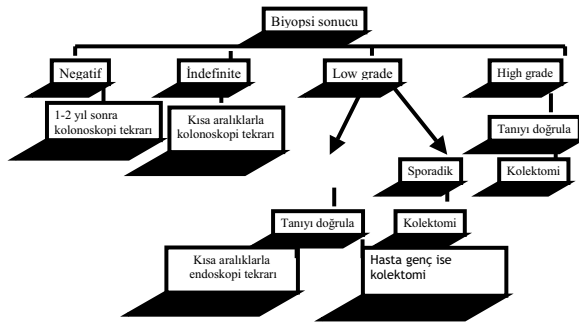
<b>Negatif</b>	Normal mukoza İnaktif kolit Aktif kolit
<b>Sınıflandırılmayan (indefinite)</b>	Muhtemel negatif (muhtemel inflamatuvar) Bilinmiyor Muhtemel pozitif
<b>Pozitif</b>	High grade displazi Low grade displazi

High grade displazide ise sitolojik atipi daha yüksektir ve bezin bazalinin yanısından fazlasında nükleer stratifikasyon vardır. Ek olarak nükleer pleomorfizm ve hücrenin polaritesinin kaybı da önemli işarettir. Low grade displazi ile high grade displazi arasında kesin çizgi çizmek problem olabilir, belki de bir veya iki kript temelinde yapılamayabilir. Melville ve arkadaşları high grade displazi ile displazik olmayan doku ayırımında patalogların çoğunluğunun hem fikir; low grade displazi ile indefinite displazi ayırımında ise fikir olmadıklarını rapor etmişlerdir (51). Flow-sitometri ve çeşitli moleküler markerlar olmasına rağmen hiç biri henüz altın standart yöntem olan histopatolojinin yerini alamamaktadır.

Displaziyi tanımlamadaki zorluklardan biri de uygun örneklem alınmasıdır. Her kolonoskopi işlemi sırasında %90 oranında displazi tanımak için minimum 33 biyopsi alınmasını gerekir (45). Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin önerisi ise mukozal düzensizlik ve polipoid lezyonlara ilave olarak her 10 cm'de 2-4 random biyopsi alınmasıdır (52).

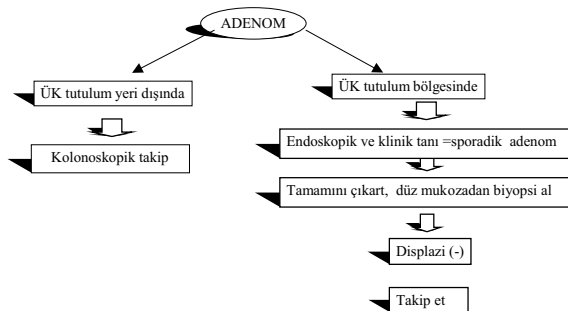
**IV. Kolonoskopik takip sırasında saptanan displaziler nasıl tedavi edilmeli?:** Low grade displazinin tedavisi tartışmalıdır. Low grade displazinin kansere dönüşümü için gerekli süre ortalama 6.3 yıldır. St. Mark's Hospital verilerine göre low grade displazilerin 5 yıl içinde %54'ünün high grade veya kansere dönüştüğü rapor edilmiştir (47). Bernstein ve arkadaşları ise %29 oranında high grade dönüşümünü göstermişler (53.) Bu yüzdelerle bakıldığında kolektomi uygulamanın yararlı olacağı söylenebilir. Low grade displazi saptanan olgular için diğer önerilen bir nokta ise kolonoskopik taramanın 6 ayda bir yapılmasıdır. Washington üniversitesinde 18 low grade displazili hasta prospektif olarak incelenmiş. 18 ayda olguların 1/3'ünün progresyon gösterdiği ancak hiç birisinde kanser saptanmamıştır. High grade displaziye dönüşen bu 6 hastaya yapılan kolektomide kansere rastlanmamış. Bu hastalar muhtemel üç veya daha fazla biyopsi yapılan ve genç yaşta hastalardan oluştuğu bildirilmektedir. Progresyon saptanmayan 12 olgunun bazılarında gerileme olmuş ve 3 yıllık takipler sırasında yapılan biyopsilerde displazi negatif bulunmuştur. Bu nedenle Washington üniversitesi low grade displazili olgulara kolektomi önermemektedir (54). Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin önerisi low grade displaziye kolektomi yapılması şeklindedir (55).

High grade displazi ve DALM "displasia associated lesion or mass" (displazi ile ilişkili lezyon veya kit- le); 1225 kişilik hasta grubunda yapılan taramada DALM, high grade displazi veya low grade displa- zi ile ilişkili olsun veya olmasın malignite riski %40; düz mukozadaki high grade displazide ise %42-67 arasındadır. DALM ve/veya high grade displazide kanser riski yüksek olduğu için tedavi olarak kolektomi yapılması önerilmektedir (53) (Şekil 4).



Şekil 4. Kolonoskopik takipte saptanan displazilerin tedavi stratejisi

Kronik ÜK ile birlikte olan adenomların tedavisi; adenomla birlikte olan kronik ÜK'li olguların tedavisinde bazı sorunlar vardır. Bu lezyonlar DALM'ın sub tipi olabilir. Sporadik adenoma ile DALM'ın ayrımı önemlidir. Eğer lezyon kronik ÜK dağılım yerinin dışında bir yerde oluşmuş ise (örneğin hastalık sol kolon tipi lezyon sağda) sporadik adenom kabul edilmeli ve kolektomi yapılmamalıdır. Lezyon endoskopik ve histopatolojik olarak sporadik adenomu düşündürüyor ve ÜK dağılım bölgesinde yer alıyorsa tamamen çıkartılmalı, düz mukozadan alınan bölgelelerde displazi negatif ise kolektomiden çok takip stratejisi uygulanmalıdır (Şekil 5). ÜK'li ki-



Şekil 5. Ülseratif kolitli olguda adenom varlığında tedavi yaklaşımı

şide birlikte adenom var ve hasta 40 yaş altında ise polip tamamen çıkartılmamış, nüks olmuş, düz mukozada displazi pozitif bulunmuş, hasta uyumlu değilse ve kolonoskopi yapmak zor ise kolektomi yapılabilir. Ancak sadece bir tek inceleme ile hastada saptanan iyi görünümde veya 3 mm'lik tubuler adenom ile total kolektomi gibi bir operasyona vermek oldukça zor bir karardır. Çünkü sağlıklı bireylerde 55 yaşından sonra adenom gelişme oranı %20-%30'dur (56). Bir çalışmada 48 ÜK'li hastada adenomatöz veya displastik polip saptanan ancak displazide ilerleme olmayan veya komşu yüzeysel mukozada yayılım göstermeyen olgular takibe alınmıştır. Başka bir çalışmada da benzer özellikte 25 hasta ortalama 3.5-4.1 yıl takip edilmiş, poliplerde %48-50 oranında nüks ve özelliklerinde değişiklik saptanmıştır. Düz mukozada veya polip üzerinde displazi saptanan olgular operasyona verilmiştir.

## CROHN HASTALIĞINDA KANSER GELİŞİMİ

**I. Crohn hastalığında kanser riski:** CH'da kanser gelişim oranı ÜK'e benzerdir. Primer karsinom fistül traktında, barsağın devre dışı kalan kısmında veya ince barsakta görülür. Gillen ve ark. hastane temelli çalışmalarında yaygın CH ve ÜK hastalarında kümülatif insidansı 20 yıllık süre için sırasıyla %8 ve %7 rapor etmişlerdir (57). Yazarlar %90'dan fazlası yaygın kolitli 259 hastayı takip ettiklerinde aynı süre için insidansı %13 rapor etmişlerdir (58). Burada göstermektedir ki yaygın kolitli CH veya ÜK hastaların kanser gelişimi için benzer risk taşımaktadır. Bir popülasyon çalışmasında CH'da KRK için rölatif risk 1.36-2.64 arasında bulunmuştur (59). Ek-bom ve arkadaşları kolon ve terminal ileum tutulumu olanlarda kanser için rölatif risk oranını 3.2; sadece kolon tutulumu olanlarda ise 5.6 rapor etmişlerdir (60). Hastalık sadece ince barsakta sınırlı ise kanser riski taşımamaktadır. Hastalığın yaygınlığı, süresi, lokalizasyonu ve başlangıç yaşı popülasyon çalışmalarında KRK gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmiştir. CH'da sağ kolon kanserleri daha fazladır, bu da CH'nın ileokolitli hastalarda sağ bölgeyi tutmasıyla ilişkili olabilir. Striktür olan CH'nda malignite oranı %6.8 iken striktür olmayan hasta grubunda ise %0.7'dir. CH olan ve ailesinde KRK olanlarda CH olup ailede kanser hikayesi olmayanlara göre rölatif risk 3.7'dir.

**II. Crohn hastalığında kolonoskopik takip:** Çeşitli popülasyon temelli çalışmaların sonuçlarına göre yaygın kolon tutulumu olan CH'da ÜK'e benzer şe-

kilde KRK risk olduğu için hastalık başlangıcından sonraki 8. yıldan itibaren tarama programlarının başlaması şeklindedir (59,60). Eğer hastalık ince barsakta sınırlı ise kolon kanser riski normal popülasyona benzer olduğu için kolonoskopik takibe gerek yoktur.

**III. Crohn hastalığında ince barsak adenokanseri taraması:** Çeşitli popülasyon çalışmalarında CH'nin ince barsak kanserleri için bir risk teşkil ettiği belirtilmektedir. İsrail'den yapılan bir çalışmada 396 CH ortalama 9.5 yıl takip edilmiş ve ince barsak kanseri saptanmamıştır (61). İsveç Registry çalışması 1965-1983 yılları arası yaklaşık 4000 yaygın hastalıklı CH ve ÜK'li hastayı ekstra kolonik kanserler yönünden incelemişler ve bu kanserler için riskin arttığını göstermede yetersiz kalmışlardır (62). CH'nda ince barsak kanseri için beklenen risk 3,33'dür. İnce barsak kanseri 1251 olgu arasında sadece 4 vakada, takibeden zamanlarda 373 hasta

arasında ise 2 olguda saptanmıştır. Bu oranlar toplumdaki ince barsak kanseri görülme oranından farklı olmadığı için CH'da ince barsak kanseri için rutin tarama önerilmemektedir.

## ÖZET

İBH'da kanser riski normal popülasyona göre yüksek olup hem hekimlerde hem de hastalarda anksiyete yaratmaktadır. Kanıta dayalı tıpta pankolitli ÜK olgularında KRK riskinin sol kolon tutulumuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hastalığın süresi, hastalığın başlangıç yaşı, PSK varlığı ve belki de ailede KRK hikayesinin olması riski arttırmaktadır. Hekimler kolonoskopik takip sırasında çok dikkatli olmalı ve lokalizasyona göre değişmekle birlikte, biyopsi alımı maksimum düzeyde yapılmalıdır. Yaygın kolon tutulumu olan CH'nda KRK riski ÜK'e benzer şekilde olması nedeniyle kolonoskopik takip yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Özderin Y, Ülker A. İnflamatuvar barsak hastalıkları Gastroenteroloji 2002; 283-287.
2. Bruce E. Therapy of inflammatory bowel disease Gastroenterology 2000; 118: S68-S82.
3. Lewin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Cancer 1992; 70: 1313-6.
4. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic models for colorectal cancer tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759-67.
5. Gunter C. The molecular genetics of cancer: down the rabbit hole. Hum Mol Genet 2001; 10: 655-6.
6. Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. Cell 2000; 103: 311-20.
7. Taipale J, Beachy PA. The hedgehog and Wnt signaling pathways in cancer. Nature 2001; 411: 349-54.
8. Day DW, Morrison DC: The adenoma-carcinoma sequence. In: Morrison DC, editor. The pathogenesis of colorectal cancer. Philadelphia: W.B. Saunders; 1978. p 81-94.
9. Cooper HS. Benign intestinal neoplasms. In: Ming SC, Goldman H, editors. Pathology of gastrointestinal tract. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.p.786-815.
10. Bitt JH, Morrison B. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease (editorial). Gastroenterology 1981; 80:865-8.
11. Connel WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer and ulcerative colitis. Gastroenterology 1994; 107: 934-44.
12. Ranshoff DF, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis in colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. Dis. Colon Rectum 1985; 28: 383-8.
13. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis. Implications for colonoscopic surveillance. Dis.Rectum 1992; 35: 950-6.
14. Murthy S, Flanigan A, Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. Gastroenterol Clin N Am 2002; 31: 551-64.
15. Ellis Ca, Clark G: The importance of being K-Ras Cellular Signaling 2000; 12: 425-34.
16. Rommel C, Hafen E: Ras: A versatile cellular switch. Curr Opin Genet Dev 1998; 8: 412-18.
17. Hinds PW, Weinberg RA: Tumor supresor genes. Curr Opin Genet Dev 1994; 4: 135-141.
18. Hunter T, Pines J: Cyclins and cancer II; cyclin D and cdk inhibitors come of age. Cell 1994; 79: 573-582.
19. Morgan DO: Principles of cdk regulation. Nature 1995; 374: 131-134.
20. Donnellan R, Chetty R: Cyclin E in human cancers FASEB J. 1999; 13: 773-780.
21. Vogelstein B. Lane D, Levine A. Surfing the p53 network. Nature 2000; 408: 307-10.
22. Sherr CJ: The pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. Cancer Res 2000; 60: 3689-3695.
23. Bullock AN, Fersht AR: Rescuing the function of mutant p53. Nat Rev Cancer 2001; 1: 68-76.
24. Stewart SH, Weinberg RA: Telomerase and human tumorigenesis. Semin Cancer Biol 2000; 10: 399-406.
25. Lynch HT, Smyrk T: Herediter nonpolyposis cancer. An updated review. Cancer 1996; 78: 1149-67.



26. Chung DC, Rustgi AK: DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 1685-99.
27. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
28. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-20.
29. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: A review. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2710-9.
30. Ekblom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990; 336: 357-9.
31. Karlen P, Lofberg R, Brostrom O et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1047-52.
32. Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M et al. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-3.
33. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD et al. Adenocarcinoma in structures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 119-22.
34. Connel WR, Kamm MA, Dickson M et al. Long term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
35. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1643-49.
36. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre t. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522-5.
37. Marshesa P, Lashner BA, Lavery IC et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1285-88.
38. Askling J, Dickman PW, Karlen P et al. Family history as a risk factors for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-62.
39. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco Me et al. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1281-5.
40. Prior P, Gyde SN, Macartney JC et al. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982; 23: 490-7.
41. Langholz E, Munkholm P, Davisen M et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-51.
42. 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: 1174-8.
43. Mir-madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA et al. Colorectal and extra colonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58: 1569-74.
44. Gilat T, Fireman Z, Grossman A et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A population study Israel. *Gastroenterology* 1988; 94: 870-7.
45. Rubin Ce, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611-20.
46. Choi PM, Nugent FW, Schoetz Jr. DJ et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418-24.
47. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 1419-23.
48. Crohn BB, Rosenberg H: The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J med Sci* 1925; 170: 220-227.
49. Warren S, Sommers SC: Cicatrizing enteritis (regional enteritis) as a pathologic entity: Analysis of one hundred and twenty cases. *Am J Pathol* 1948; 24: 475-501.
50. Riddel RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-66.
51. Melville DM, Jas JR, Shepherd NA, et al. Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assesment of pre-cancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and corelations. *Gastroenterology* 1988; 95: 668-675.
52. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. American Society for gastrointestinal Endoscopy. ASGE publication 1013 printed 1986. revised 1998.
53. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis ? *Lancet* 1994; 343: 71-4.
54. Brentnall TA. Dysplasia surveillance programs. In bayless TM, hanauner SB editors. *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. hamilton: BC decer 2001. p 251-5.
55. Korbult A, Sachar DB, Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of gastroenterology. Practice parameters Committee. *Am J gastroenterol* 1997; 92: 204-11.
56. Imperiale TF, wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J med* 2000; 343: 169-74.
57. Gillen CD, Walmsley RS, prior et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: A comparison of colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590-2.

- 
58. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-6.
59. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-62.
60. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 323: 336: 357-9.
61. Fireman Z, Grossman A, Lios P et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's Disease: A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 346-5.
62. Ekbohm A, Helmick C, Zack M et al. Extra colonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991; 67: 2015-9.