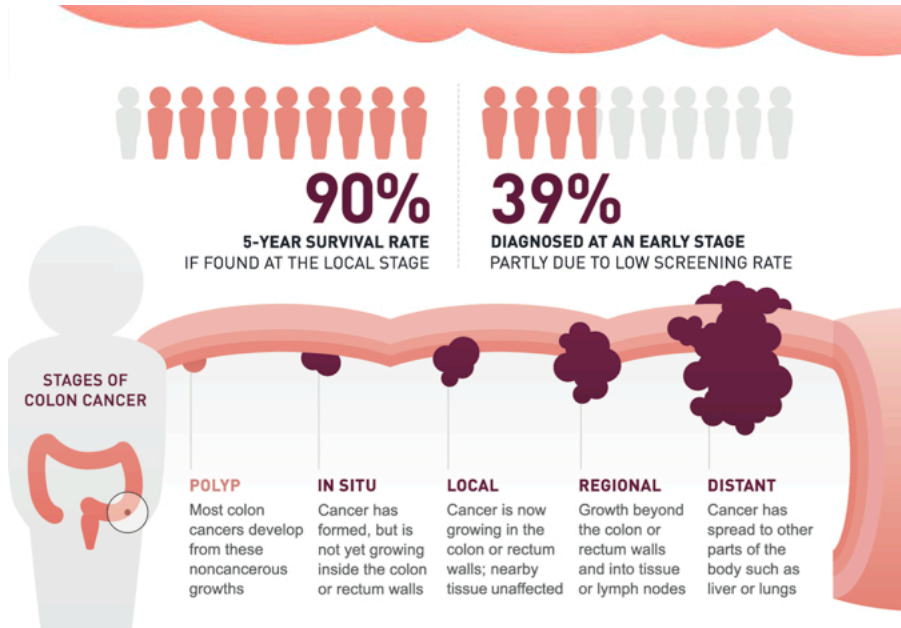


ALT GASTROİNTESTİNAL KANALIN PREMALİGN LEZYONLARI

PROF. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



Riskiniz nedir?

KRK Riski

Sizde daha önce KRK veya adenomatöz polip saptandı mı?

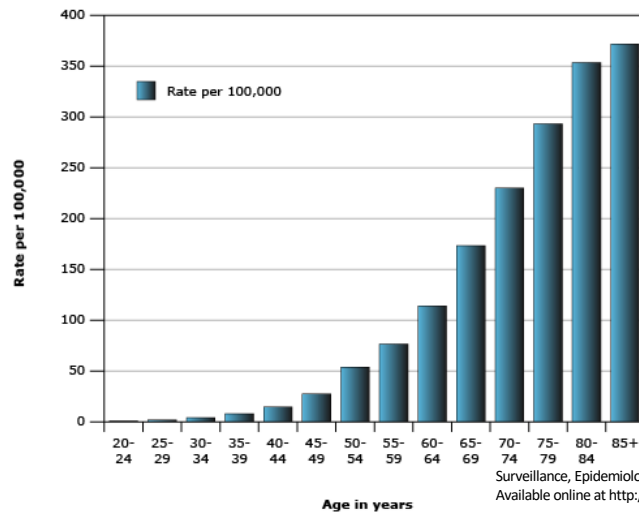
Sizde İBH var mı?

Çocukluk döneminde abdominal radyoterapi gördünüz mü?

Aile üyelerinizde KRK veya adenomatöz polip saptandı mı?

Yakınlık kaçınıcı derece idi? Tanı yaşı kaçtı?

KRK sıklığı yaş ile artmaktadır



Batı ile Doğu arasındaki fark

Dünyadaki en sık görülen 3. kanserdir.

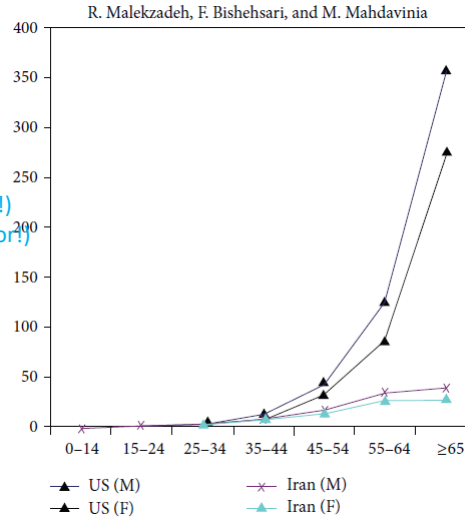
İnsidans

Batıda 30-50 / 100.000 (ancak azalıyor!)

Afrika-Orta Doğu 3-11 / 100.000 (artıyor!)

Neden doğuda daha az?

- Populasyon genç...
- Meyve-sebze-tahıl tüketimi fazla...
- Hayat tarzı değişiklikleri...
- ...



Yaş dağılımı

Batıda

%90 > 55 yaş

%2-8 < 40 yaş

Doğuda

%23 < 40 yaş !!!

Mısırdaki genç olgular %36 !!!

Genetik predispozisyon?

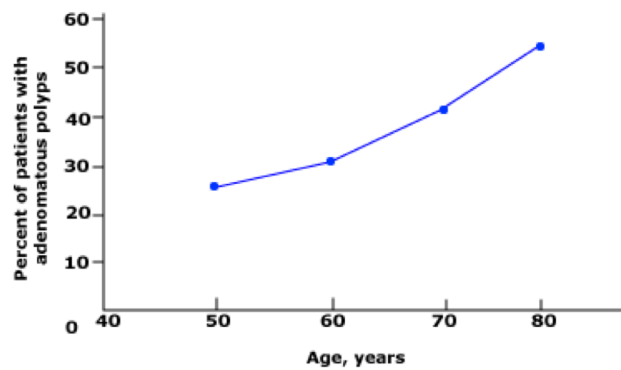
Yaşlılara tanı konamıyor??

Kanser ve polip lokasyonu

Batıda sol kolon fazla!

Doğuda sağ kolon fazla!

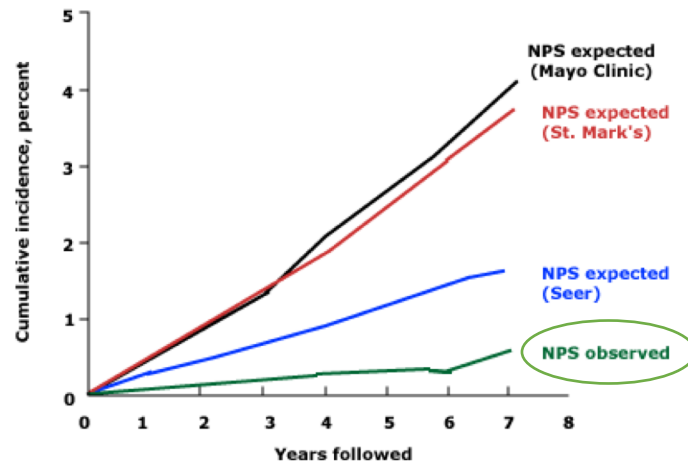
Prevalence of adenomatous colonic polyps increases with age



Adenomatous colonic polyps are found in about 25 percent of people by the age of 50; the prevalence continues to increase with increasing age.

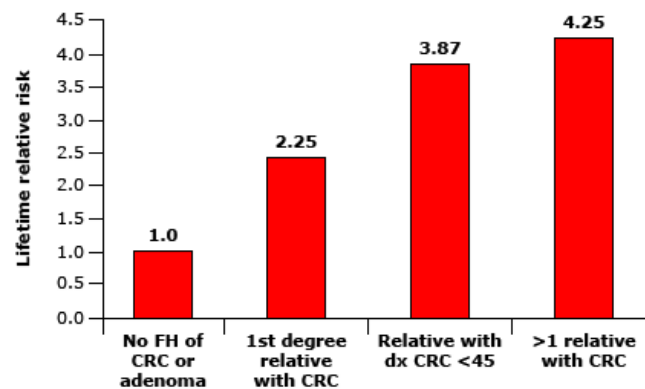
Data from: Williams AR, Balasooriya BA, Day DW, Gut 1982; 123:835.

Observed and expected colorectal cancer incidence in national polyp study cohort after colonoscopic polypectomy



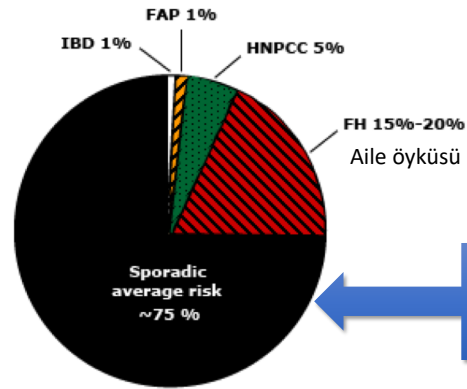
Data from Winawer, SJ, Zauber, AG, Ho, MN, et al, N Engl J Med 1993; 329:1977.

Aile öyküsü ve KRK riski



Johns LE, Houlston RS. Am J Gastroenterol 2001; 96:2992.

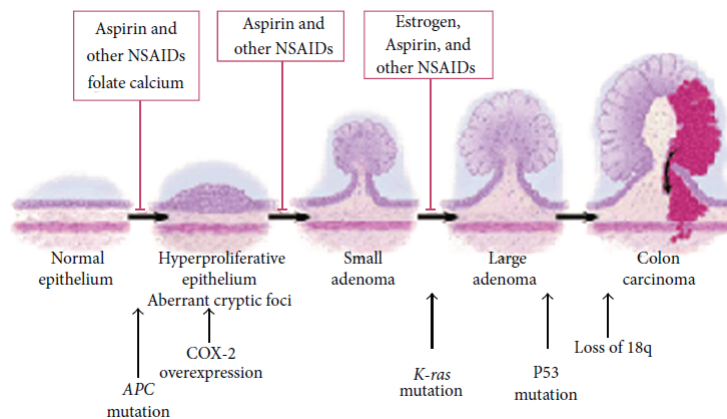
Factors associated with annual new cases of colorectal cancer



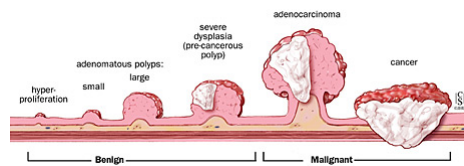
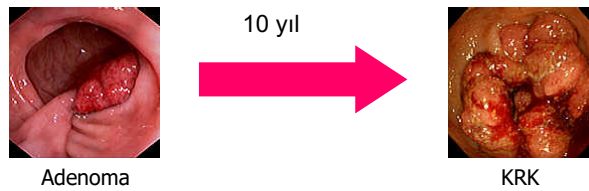
Sporadik KRK ile ilişkili 189 gen tanımlanmıştır!

Sporadic: men and women age 50 and older with no special risk factors; IBD: inflammatory bowel disease; FAP: familial adenomatous polyposis; HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer; FH: positive family history; %: percent.
Adapted from: Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:243.

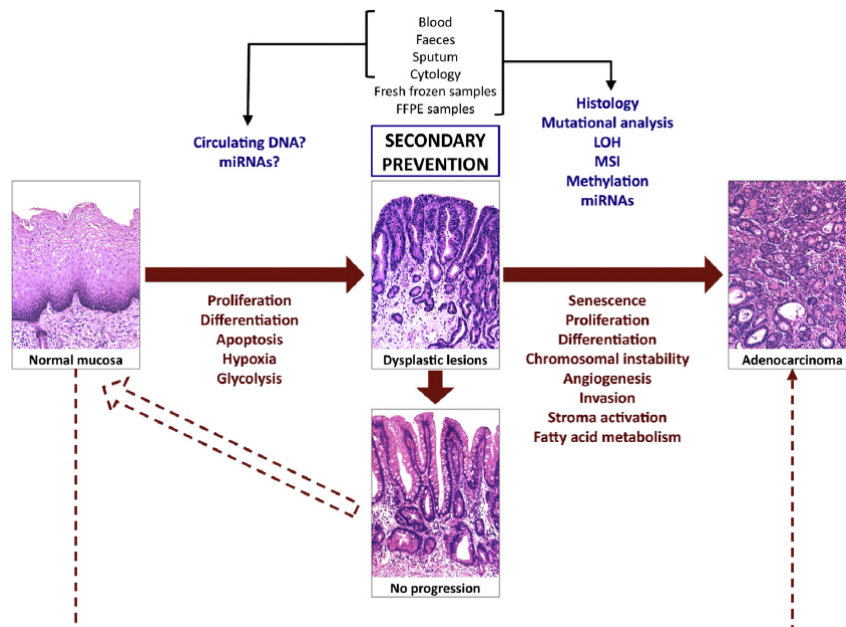
KRK gelişimi



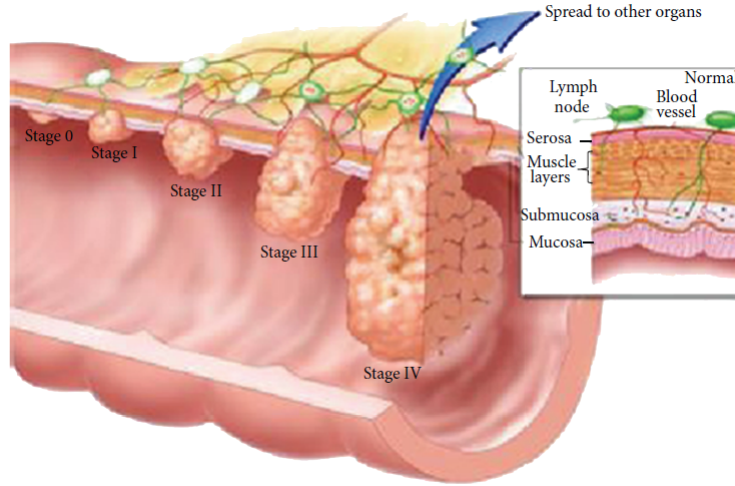
Adenoma-Kanser sekansı



Etyolojiden bağımsız olarak çoğu KRK adenomlardan gelişir



KRK Evreleri



Kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleri

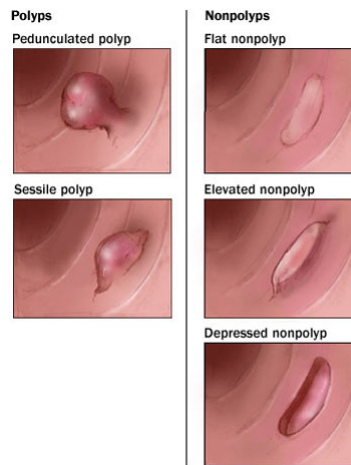
- 50 yaş üzeri herkes risk altındadır
- Kişide veya ailesinde polip veya kolorektal kanser öyküsü olması
- Kırmızı et ve işlenmiş etten zengin diyet
- İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit)
- Genetik (familyal adenomatöz polipozis ve herediter non-polipozis kolon kanseri, vb)
- Obesite
- Sigara
- Fiziksel inaktivite
- Aşırı alkol kullanımı
- Tip 2 diyabet

Kolonun prekanseröz lezyonları



Familyal adenomatöz polipozis (FAP)
Hereditär non-polipozis kolon kanseri (HNPCC)

Prekanseröz kolon lezyonları



Polip

- Endoskopide görülen kabarık lezyonlardır
 - Düz veya deprese de olabilirler
- Hücre kökenine göre
 - Epitelyal
 - Mezenşimal
 - Hematolenfoid
- Geliştiği yere göre
 - Mukoza → Adenomlar, Serrated polipler
 - Submukoza
 - Muskularis propria

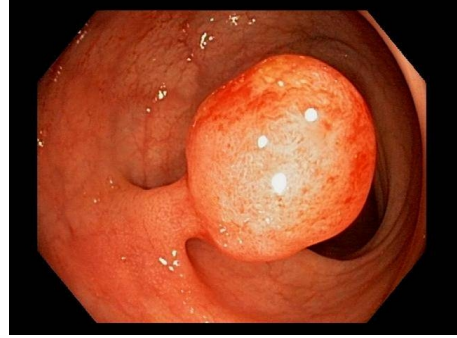
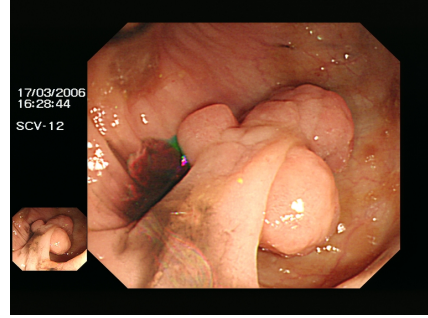


TABLE 1. Epithelial Mucosal Polyps ^a		
Polyp type	Premalignant	Syndromes
Adenoma	Yes ^b	FAP, Lynch syndrome, ^c <i>MUTYH</i> polyposis ^d
Tubular adenoma		
Tubulovillous adenoma		
Villous adenoma		
Serrated		
Hyperplastic	No ^e	None
SSA/P	Yes	Serrated polyposis, <i>MUTYH</i> polyposis
SSA/P with dysplasia	Yes	None
Traditional serrated adenoma	Yes	Unknown

^aFAP = familial adenomatous polyposis; SSA/P = sessile serrated adenoma/polyp.
^b"Yes" applies to all Adenoma subcategories.
^cLynch syndrome is not a polyposis, but adenoma is the precursor lesion.
^d*MUTYH* polyposis is an autosomal recessive form of familial adenomatous polyposis.
^ePatients with serrated polyposis often have hyperplastic polyps as part of the mix.

Kolorektal polipler

- Normal görünümlü kolon mukozasından üzerindeki çıkıntı tarzındaki yapılardır
- Kolonoskopi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanırlar

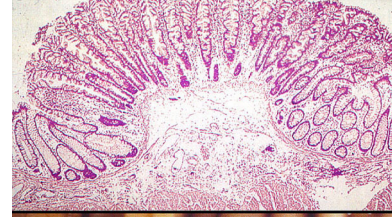


Kolorektal poliplerin sınıflandırılması

Histolojik sınıflandırma	Polip tipi	Malign potansiyel
Non-neoplastik	Hiperplastik Hamartomatöz (Juvenil, Peutz-Jeghers) Lenfoid İnflamatuvar	Hayır
Neoplastik (adenoma)	Tubuler adenoma (0-25% villöz doku) Tubulovillöz adenoma (25-75% villöz doku) Villöz adenoma (75-100% villöz doku)	Evet

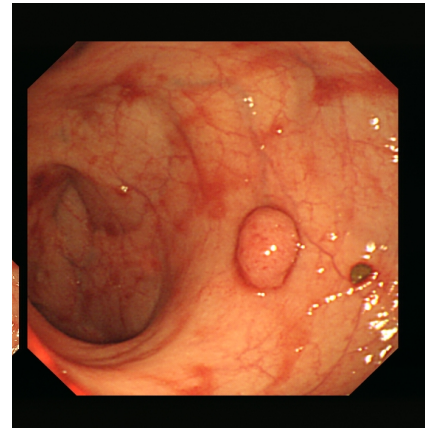
Hiperplastik polipler

- Çoğu non-neoplastiktir
- Prevalans %20-34 (otopsi ve tarama kolonoskopisi çalışmaları)
- Çoğunlukla distal kolon ve rektumda bulunurlar
- Genellikle küçüktürler (<0.5cm)



Adenomolar

- Kolorektal poliplerin %70' ini oluşturur
- Yaş ile artar (50 yaşta %33 ve 70 yaşta %50)
- %70 sol kolondadırlar
- %70 soliter, %30 senkron
- %70 küçüktürler (<1cm)
- Şiddetli displazi %7, İnvaziv kanser %3-5

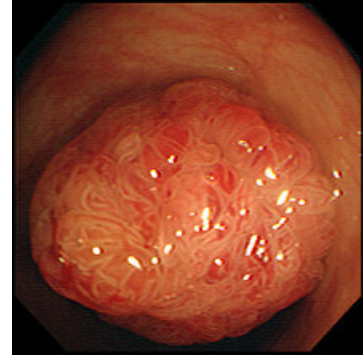
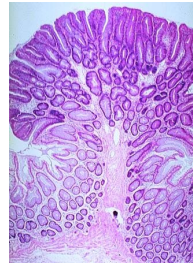


Adenomalar

- Displastik kriptlerden oluşan neoplastik lezyonlardır
 - Tubuler (<1/3 villöz yapı içerir)
 - Tubulovillöz (1/3-2/3 villöz yapı içerir)
 - Villöz (>2/3 villöz yapı içerir)
- Adenomlar KRK' lerin %70' inde prekürsör lezyondur.
- Displazi
 - Düşük dereceli (koyu ve büyük nükleus ve psödostratifikasyon var, pleomorfizm yok)
 - Yüksek dereceli (disorganize ve pleomorfik nükleuslu)

Villöz Adenoma

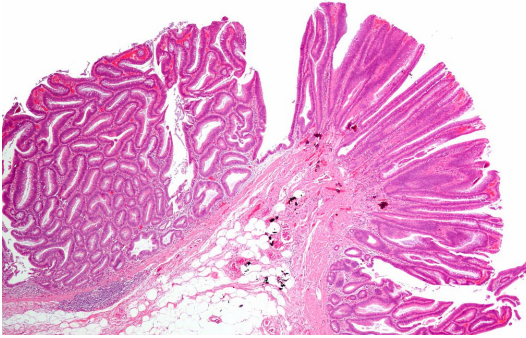
- Kanserleşme potansiyeli en yüksek olandır
- Tüylü gibi yüzeyi vardır
- Genellikle sesildir
- Boyutları büyük olabilir
- Çıkarılması güç olabilir
 - Piece-meal tekniği
 - Cerrahi



Tubulovillöz adenomalar

- Tubulovillöz adenomalar

- Tubuler ve villöz komponentlerin bir karışımıdır
- Kanserleşme ihtimali tubuler ve villöz adenomların arasındadır

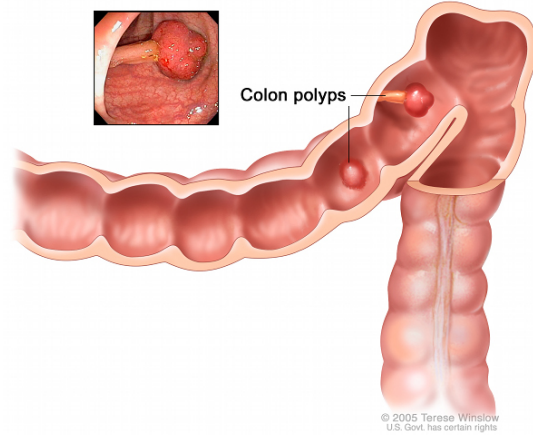


Belirti ve bulgular

- Çoğunlukla asemptomatiktirler
- Tarama sırasında saptanırlar
- Rektal kanama
 - Kanama uzun sürerse anemi gelişebilir
- Diyare veya konstipasyon
- Defekasyonda tam boşalmama
- Karın ağrısı
- Polibin anüsten protrüzyonu
- Büyük adenomlarda barsak obstrüksiyonu

Tanı

- Rektal tuşe
- Çift-kontrastlı kolon grafisi
- Sigmoidoskopisi
- Kolonoskopi
- Gaitada gizli kan
- Sanal kolonoskopi



Adenomlarda malign dönüşüm riskini belirleyen faktörler

Yüksek riskli

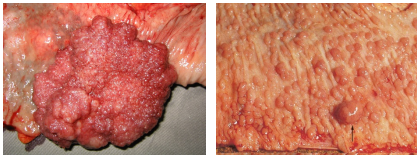
Büyük çap (>1.5cm)

Sesil veya düz

Şiddetli displazi

Villöz yapı

Polipozis sendromları (multipl polipler)



Düşük riskli

Küçük çap (<1cm)

Saplı

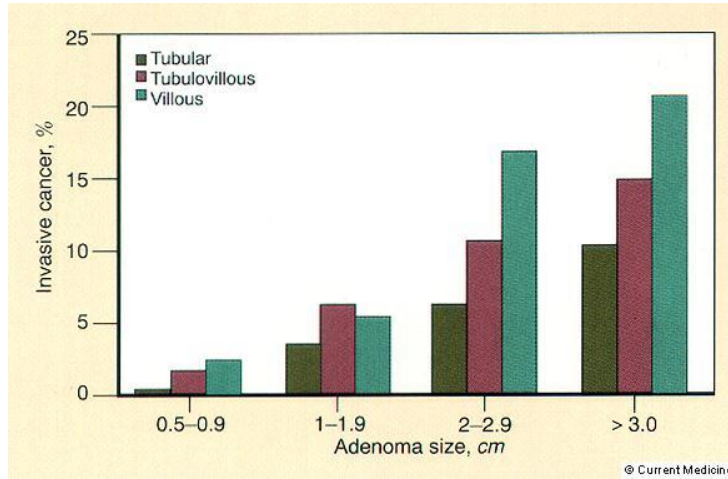
Düşük dereceli displazi

Tubuler yapı

Tek polip



Histolojiye ve çapa göre invaziv kanser oranları

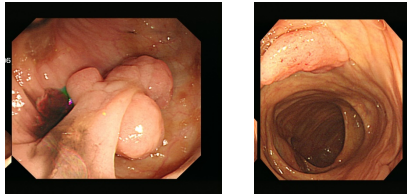


Kolorektal poliplerin tedavisi (1)

Faktörler

Yer: kolon veya rektum

Morfoloji: saplı veya sesil

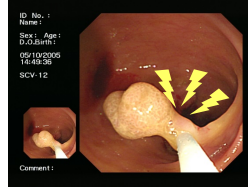


Histoloji: benign veya malign

Kolorektal polipleri tedavisi (2) Eksizyon

Saplı

Kolonoskopik polipektomi genellikle yapılır



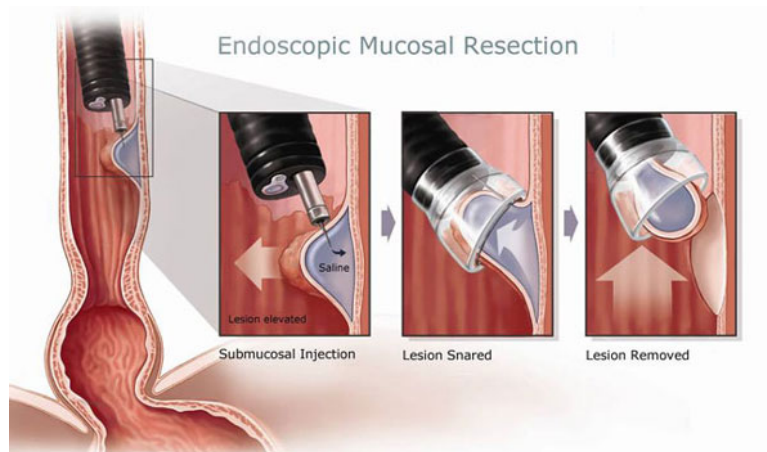
Sesil

Mümkünse kolonoskopik polipektomi yapılır (büyük polipler piecemeal tekniğiyle)

Endoskopik olarak çıkarılamıyorsa → Cerrahi veya EMR

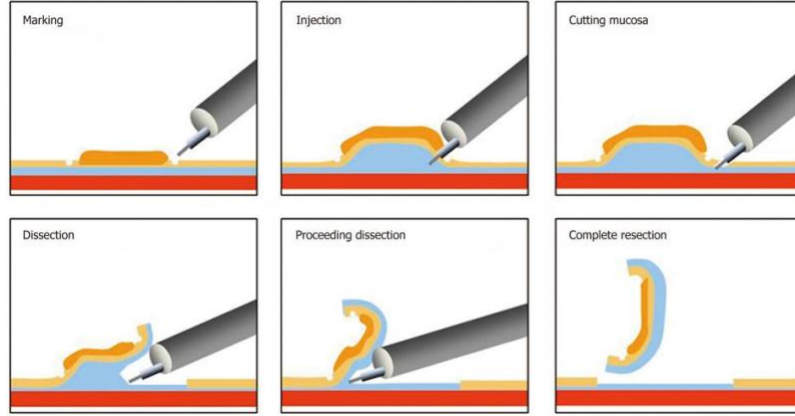
- Kolon: kolektomi
- Rektum: EUS veya MR ile evrelendirilir
 - Benign / erken evre malign (T1No) : Transanal lokal eksizyon veya TEMS (Transanal Endoscopic Mucosal (Micro) Surgery - daha sonra radikal cerrahi gerekebilir)
 - İleri evre malign : Radikal eksizyon (APR /anterior rezeksiyon)

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon



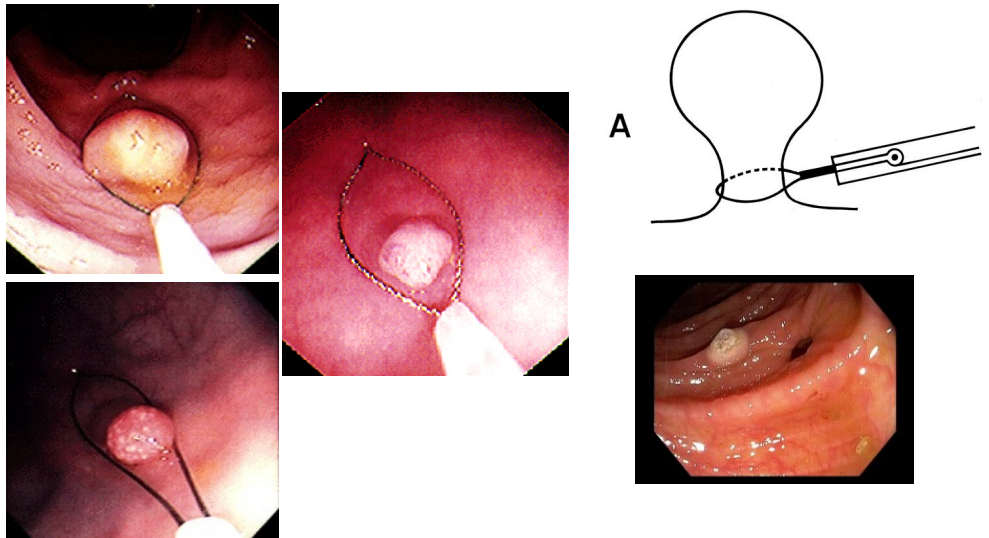
Genellikle 2 cm de küçük yüzeysel ve flat (düz) lezyonların çıkarılması işlemidir.

Endoskopik Submukozal Disseksiyon



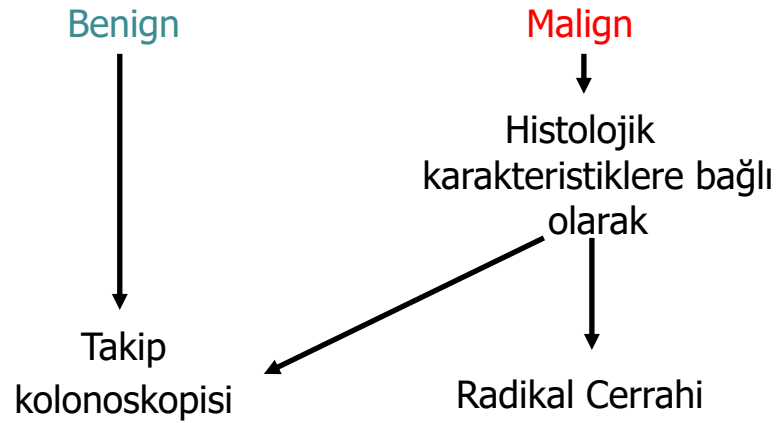
ESD ile EMR den daha büyük lezyonların submukozal tabakadan kesilerek çıkarılmasıdır.

Snare ile polipektomi



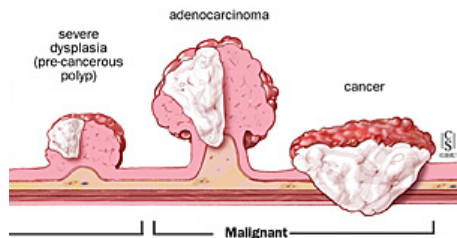
Kolorektal poliplerin tedavisi – Polipektomi sonrası (3)

Histoloji



Malign kolorektal polip

- İnvaziv kanser içeren poliplerdir
- Malign hücreler *muskularis mukoza*'yı geçerek submukozayı invaze ederler



Malign Polip Radikal cerrahi gerektiren faktörler

Histoloji

- Kötü diferansiye
- Sınıra uzaklık < 2mm
- Kök invazyonu
- Lenfovasküler invazyon

Rekürrens ve LAM riski artmaktadır

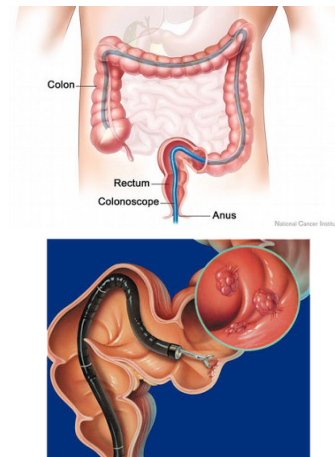
Asemptomatik 50 yaş üstü erişkinlerde kolorektal kanser ve adenomatöz poliplerin **erken teşhisi** (Multi-Society Task Force, 2008)

Adenomatöz polip ve kanseri saptayan testler

Sigmoidoskopi, her 5 yılda bir, veya
Kolonoskopi, her 10 yılda bir, veya
Çift kontrastlı kolon grafisi, her 5 yılda bir, veya
Sanal Kolonoskopi, her 5 yılda bir

Primer olarak kanseri saptayan testler

Yıllık Guaiac-bazlı GKG, veya
Yıllık fekal immunokimyasal test, veya
Gaita DNA testi, aralık belirsiz



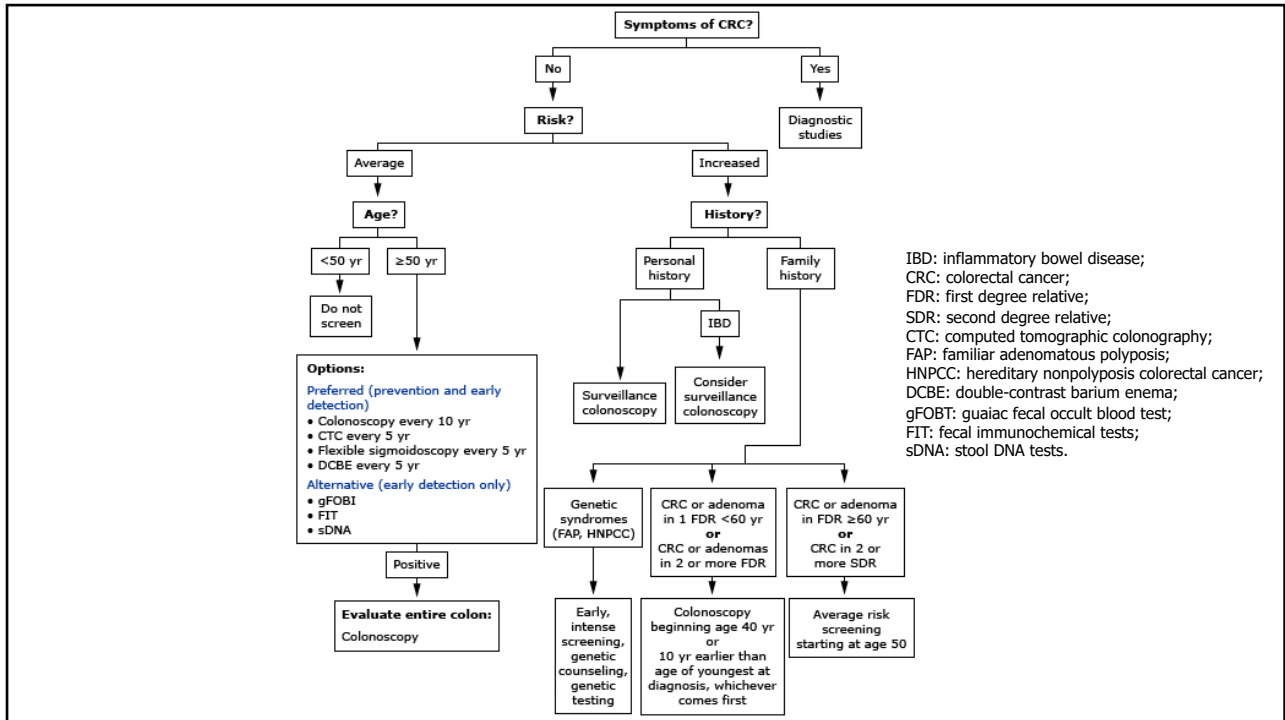
Levin, B, Lieberman, DA, McFarland, B, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Gastroenterology, 134(5), 2008.

Öneriler (Multi-Society Task Force, 2008)

- Ortalama riskli kişilerde taramaya **50 yaşta başla!!!**
 - KRK 50 yaştan erken de görülebilir, ancak taramanın maliyet ve riskleri nedeniyle önerilmez.
- Kişinin beklenen yaşam süresi **10 yıldan az** oluncaya kadar taramaya devam edilmeli!!!
- Hiçbir test tek başına mükemmel değildir!!!
 - Hastanın tercihleri önemlidir.
- Testler mutlaka fizik muayene ile desteklenmelidir!!!

Dikkat!!!

- Sigmoidoskopide minimum 40 cm ilerlemeli...
- **Guaiac-bazlı GGK** → En az 3 örnek alınmalı...
 - Hemoccult SENSE duyarlı, Hemoccult II duyarlı değil...
 - Hasta 7 gün NSAİİ almamalı
 - Günde birden fazla Aspirin almamalı
 - Günde 1000 mg dan fazla Vit C almamalı
 - 3 gün kırmızı et yememeli
 - Test pozitif ise kolonoskopi yapmalı...
- **İmmunokimyasal gaita testi** → 2-3 örnek alınmalı...
 - Diyetle gerek yok
 - Test pozitif ise kolonoskopi yapmalı...



Tarama kolonoskopisi

- Daha önce KRK ve polip saptanmamış kişilerde
- KRK belirtisi olmayan kişilerde
 - Kanama
 - Karın ağrısı
 - Defekasyon değişikliği
- Ortalama riskli olan kişilerde 50 yaşında başlamalı ve 10 yılda bir tekrarlanmalıdır
- Eğer ailede 60 yaş üstü bir KRK yakını varsa → 40 - 50 yaşta başlanmalıdır (Tartışmalı!)
- Eğer ailede 2 KRK varsa veya 60 yaş altı bir KRK varsa → 40 yaşta başlanıp 5 yılda bir tekrarlanmalıdır veya tanı yaşından 10 yaş erken başlanmalıdır.

Takip kolonoskopisi

Tarama kolonoskopisi

- Tarama kolonoskopisi KRK insidans ve mortalitesini azaltır!
- İlk kolonoskopideki bulgular hastada KRK gelişmesi riskini ve daha sonraki takiplerin sıklığını belirler

Takip kolonoskopisi

- Daha önce KRK veya prekanseröz lezyon (polip veya İBH) saptanmış hastaların kolonoskopik takibidir

Tüm polipler çıkarıldıktan sonraki takip önerileri (Multi-Society Task Force, 2008)

<u>Başlangıç kolonoskopisi: en ileri bulgular</u>	<u>Önerilen takip arası (yıl)</u>	<u>Delil kalitesi</u>	<u>Yeni deliller 2006' dan güçlü mü?</u>
Polip yok	10	Orta	Evet
Rektum ve sigmoidde 10 mm den küçük hiperplastik polipler	10	Orta	Hayır
1 - 2 küçük (<10 mm) tubuler adenoma	5 - 10	Orta	Evet
3 - 10 tubuler adenoma	3	Orta	Evet
>10 adenoma	<3	Orta	Hayır
Bir veya daha fazla tubuler adenoma ≥10 mm	3	Yüksek	Evet
Bir veya daha fazla villöz adenoma	3	Orta	Evet
Adenoma + HGD	3	Orta	Hayır
Serrated lezyonlar			
Sessil serrated polipler <10 mm ve displazi yok	5	Düşük	NA
Sessil serrated polipler ≥10 mm			
VEYA			
Sessil serrated polip + displazi	3	Düşük	NA
VEYA			
Geleneksel serrated adenoma			
Serrated polipozis sendromu*	1	Orta	NA

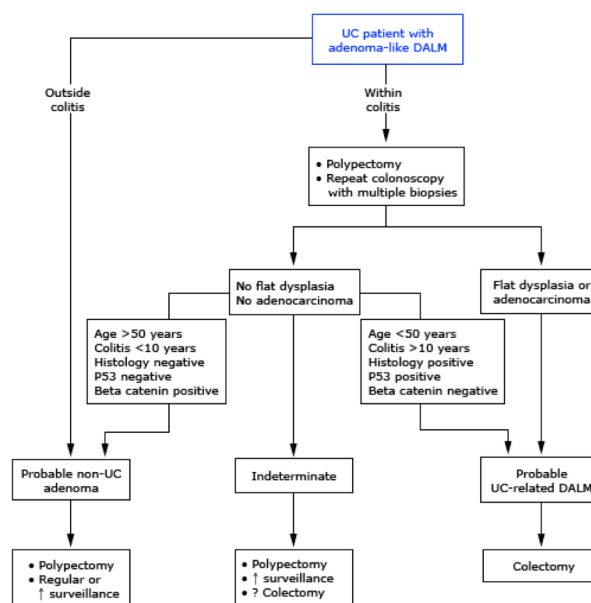
Summary of professional guidelines regarding posttreatment surveillance for resected colon and rectal cancer

Organization	History and physical examination	CEA testing	CT scanning	Endoscopic surveillance	Comments
ASCO ^[1] and CCO ^[2]	Every 3 to 6 months for 5 years	Every 3 to 6 months for 5 years	Abdomen and chest annually for 3 years; pelvis: rectal cancer only, annually for 3 to 5 years	Colonoscopy at one year ³ ; subsequent studies dictated by prior findings. If negative, every five years. Proctosigmoidoscopy every 6 months for 2 to 5 years if rectal cancer and no pelvic RT.	Posttreatment surveillance strategy guided by the estimated risk of recurrence and functional status. These recommendations are for resected stage II and III colon and rectal cancer. Recommendations not provided for resected stage I or IV disease due to lack of data to guide recommendation.
NCCN ^[3]	Every 3 to 6 months for 2 years, then every 6 months for 3 years	Every 3 to 6 months for 2 years for 2T2 disease; then every 6 months for 3 years	Abdomen/pelvis and chest annually for up to 5 years; for resected metastatic disease, abdomen/pelvis and chest every 3 to 6 months for 2 years, then every 6 months up to total 5 years	Colonoscopy at 1 year ⁴ ; subsequent studies dictated by prior findings. If no advanced adenoma, repeat at 3 years, then every 5 years; if advanced adenoma at one year, repeat at one year. Proctoscopy every 6 months for 3 to 5 years for rectal cancer if status post low anterior resection or transanal excision.	Recommendations are appropriate for stage I, II, III, and resected stage IV colon or rectal cancer.
ESMO colon cancer ^[4]	Every 3 to 6 months for 3 years, then every 6 to 12 months for 2 years	Every 3 to 6 months for 3 years, then every 6 to 12 months for 2 years	Abdomen and chest every 6 to 12 months for 3 years; CEUS can substitute for abdominal CT	Colonoscopy at one year; every three to five years thereafter.	Guidelines are for localized colon cancer; do not state if applicable to resected stage I disease. CTs recommended for patients at "higher" risk of recurrence.

Treatment of patients with an adenoma-like DALM



Dysplasia Associated Lesion or Mass (DALM)



İBH için Tarama ve Takip Önerileri

	ECCO 2008	BSG 2010	AGA 2010	ACG 2010
1 st screening	8-10 yr	10 yr	Max 8 yr	8-10 yr
Surveillance interval	Extensive: 2 yearly to 20 yr then annually Left sided: 2 yearly starting at 15 yr PSC: 1 yr	By risk: low 5 yr Intermediate 3 yr High 1 yr	1-3 yr More often at high risk e.g., PSC	1-2 yr
Random biopsy	Recommended	Recommended	Recommended	Recommended
Chromoendoscopy	Superior to white light endoscopy	≥ 33 if no chromo	≥ 33	≥ 33

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; BSG: British Society of Gastroenterology; AGA: American Gastroenterological Association; ACG: American College of Gastroenterology; PSC: Primary sclerosing cholangitis. Modified from Ref [80].

Polipozis sendromları

- Nadir genetik sendromlardır. Kişide kanser gelişme ihtimalini ileri derecede arttırırlar ve prekanseröz lezyon şeklinde tedavi edilirler
- **Familiyal adenomatöz polipozis (FAP)**
 - Kolon ve rektumda yüzlerce-binlerce polip gelişir
 - Tedavi edilmez ise tüm hastalarda kolorektal kanser gelişir
 - Tüm kolorektal kanserlerin %1 ini oluşturur
 - Aile öyküsü ve genetik testlerle tanı konur
- **Herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC – Lynch sendromu)**
 - Polipler FAP kadar çok sayıda değildir
 - Hastalarda hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski %70–80
 - Tüm kolorektal kanserlerin %3–5 ini oluşturur
 - Aile öyküsü ve genetik testlerle tanı konur



Lynch sendromu için Amsterdam II kriterleri

En az 3 yakınında Lynch sendromu-ilişkili kanser varlığı
(kolorektal kanser, endometrium kanseri, ince barsak, üreter, veya renal pelvis kanseri)

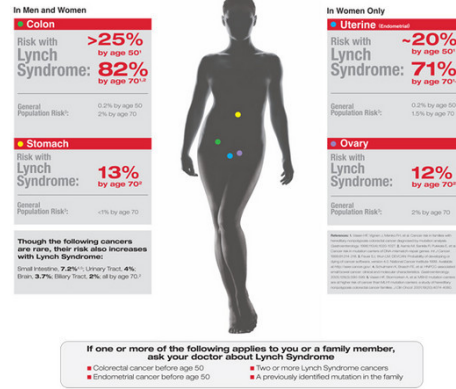
Bunlardan biri **birinci-derecede yakını** olmalı

En az **2 nesil** etkilenmiş olmalı

En az biri **50 yaştan önce** tanı almış olmalı

Familiyal adenomatöz polipozis ekarte edilmeli

Tümörler **patolojik** olarak kanıtlanmış olmalı



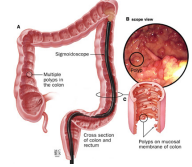
Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. Gastroenterology 1999; 116:1453.

Lifetime cancer risk related to Lynch genotypes

Cancer site	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Any Lynch cancer	44 to 79 percent*		38 to 78 percent*		25 to 47 percent*	65 percent*	16 to 48 percent	21 to 53 percent
Colorectal	58 to 65 percent	50 to 53 percent	54 to 63 percent	39 to 68 percent	36 to 69 percent	18 to 30 percent	20 percent	15 percent
Endometrial	NA	57 to 66 percent	NA	21 percent	NA	17 to 44 percent	NA	15 percent
Ovarian	NA	20 percent	NA	24 percent	NA	1 percent		
Upper urologic tract	2.1 percent	0.4 percent	20 percent	9 percent	0.7 percent			
Gastric	6 percent*		2 percent*		6 percent	4 percent		
Small bowel [†]	3 percent	6 percent	3 percent	6 percent	?			
Biliary/pancreatic	4 percent [†]				?			
Brain tumors (gliomas)	1.7 percent		2.5 percent		?			
Sebaceous gland tumors	42 percent of families ^Δ		44 percent of families ^Δ		0 percent of families ^Δ			

FAP Tedavi

- FAP hastasında **40 yaşına kadar kolorektal kanser gelişme riski %100**
- Tek tedavisi 15-20 yaş arasında yapılacak cerrahi yaklaşımdır:
- Subtotal kolektomi
 - Kolonun çoğu çıkarılır ve ince barsak sigmoid veya rektuma bağlanır
 - Düzenli sigmoidoskopik takiplerle kalan bölümdeki polipler takip edilirler
- Kolektomi
 - Kolonun tamamı ve rektumun bir kısmı çıkarılır ve ince barsak kalan rektuma bağlanır (rektum-koruyucu cerrahi)
 - Düzenli rektoskopik takiplerle kalan rektumdaki polipler takip edilirler
- Proktokolektomi
 - Kolon ve rektum tamamen çıkarılır ve ileostomi açılır
 - Bazı hastalarda ince barsak anüse bağlanabilir (restoratif proktokolektomi)



HNPCC Tedavi

- Hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski %70-80
- Sporadik kolorektal kanserler genellikle sol kolonda (inen kolon) gelişir
- HNPCC **genellikle sağ kolonda** (çıkan kolon) gelişir
- Tek tedavi yöntemi cerrahi yaklaşımdır
 - Subtotal kolektomi
 - Kolektomi
- HNPCC tanılı kadınlarda **uterus ve over** kanserleri de sık görülür
 - TAH + BSO tartışılmalıdır
- HNPCC tanılı hastalarda **mide, ince barsak, karaciğer, safra yolları, pankreatik, böbrek, beyin kanserleri** riski artmıştır.

Hereditier kolorektal kanser sendromlari

TABLE 1: Proposed categories of hereditary colorectal cancer syndromes for which genetic testing is possible.

	Categories of hereditary colorectal cancer					
	FAP	AFAP	HNPCC/Lynch	Juvenile polyposis	Peutz-Jeghers	Cowden syndrome
Mean age at diagnosis of CRC	32–39	45–55	42–49	34	64	20
No of polyps	>100	10–100	1 (ie tumors)	5–10 or more jp	Two or more PJ polyps	
Gene	*APC MYH	APC MYH	MHS2, MLH1, PMS1, PMS2	SMAD4 BMPRIA	STK11/LKB	PTEN
Mode of inheritance	AD	** AD *** AR		AD	AD	AD

* Adenomatous polyposis Coli.

** Autosomal dominant.

*** Autosomal recessive.

If You're Over 50

A Colonoscopy Could Save Your Life

It is a common misconception that colon cancer is a disease that primarily strikes men.

In 2013

52,857 people in the United States died of colorectal cancer.

26,933 Men 25,924 Women

1 in 20 Men & Women

In the US will be diagnosed with cancer of the colon or rectum.

25% Nearly, 25% of 50 year olds develop polyps.

5% And 5% of these are cancerous.

2nd Leading Cause of Cancer Deaths

Colorectal cancer is the 2nd leading cause of cancer-related death.

1

Silent Killer

Colon cancer is a silent killer. Usually there are no symptoms to rely on, and when there are symptoms, the cancer may be at an advanced stage.

2

Men & Women

Colon cancer affects both men and women. In fact approximately 26,000 women die every year from colon cancer.

3

Prevention

Colonoscopy screening prevents approximately two thirds of the deaths due to colorectal cancers on the left side of the colon.

If everyone aged 50 years or older had regular screening tests,

at least 60% of all colon cancer deaths could be avoided.