ERKEN TANI VE PARANEOPLAZİ «GİS KANSERLERİ»

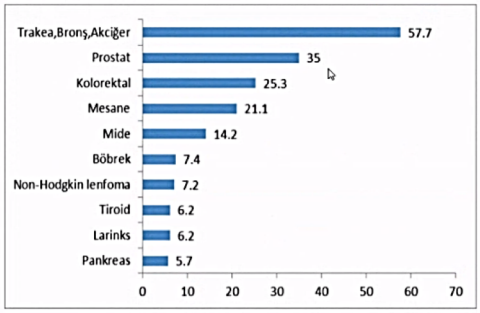
PROF. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

En Sık Görülen Beş Kanser Türü | 2018, WHO

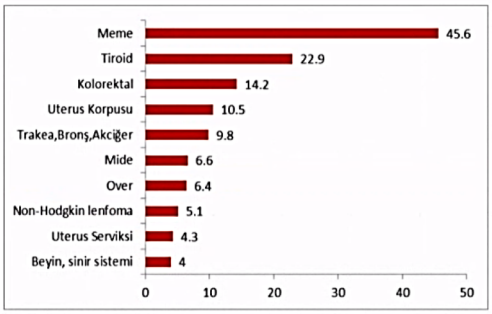
Dünya		Türkiye	
Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Meme	Akciğer	Meme	Akciğer
Kolon	Prostat	Tiroid	Prostat
Akciğer	Kolon	Kolon	Kolon
Rahim Ağzı	Mide	Rahim Ağzı	Mesane
Tiroid	Karaciğer	Akciğer	Mide

2016 TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ

4.1. 2016 Yılı İlk 10 Kanser



Şekil 7. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Tü Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



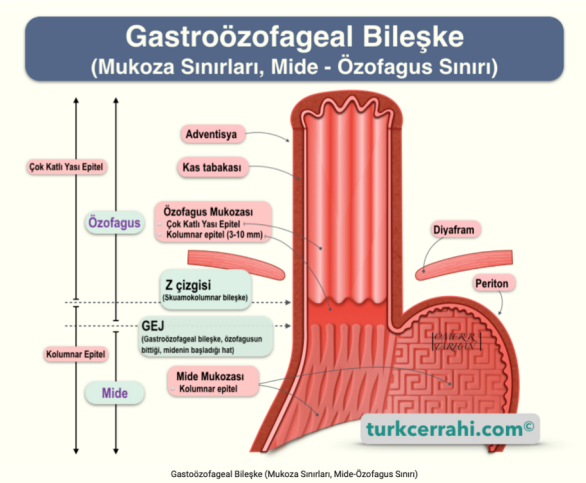
Şekil 8. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Özofagus Kanseri – Risk Faktörleri

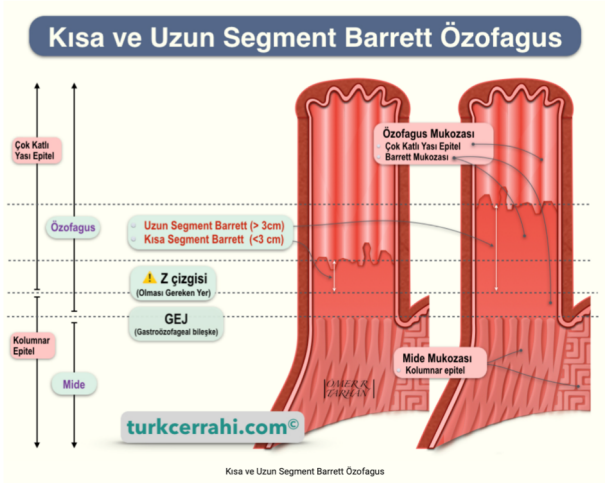
- **Yaş**. 45 ila 70 yaşları arasındaki kişiler en yüksek özofagus kanseri riskine sahiptir.
- **Cinsiyet**. Erkeklerin özofagus kanseri geliştirme olasılığı kadınlardan 3 ila 4 kat daha fazladır.
- **Irk**. Siyahların skuamoz hücreli özofagus kanseri geliştirme olasılığı beyazlardan iki kat daha fazladır.
- **Tütün**. Sigara, puro, pipo, çiğneme tütün ve enfiye gibi her türlü tütün kullanılması özofagus, özellikle skuamöz hücreli karsinom riskini artırır.
- **Alkol**. Uzun süre aşırı içme, özellikle tütün kullanımıyla kombine edildiğinde özofagus skuamöz hücreli karsinomu riskini artırır.
- **Barrett's özofagusu**. Bu durum, kronik gastroözofageal reflü hastalığı veya özofajit olan bazı kişilerde gelişebilir. Özofagus mukozasındaki skuamöz hücrelerin glandüler dokuya dönüşmesine neden olur. Barrett's özofagusu olan kişilerde özofagus adenokarsinomu gelişme olasılığı biraz yüksektir, ancak bu risk hala oldukça düşüktür.
- **Diyet / beslenme**. Meyve ve sebzeler ile belirli vitamin ve mineraller bakımından düşük olan bir diyet özofagus kanseri geliştirme riskini artırabilir.
- **Obezite**. Aşırı kilolu olmak ve çok fazla vücut yağına sahip olmak, bir kişinin özofagus adenokarsinomu geliştirme riskini artırabilir.
- **Kül suyu (Lye)**. Kazara kül suyu yutan çocuklarda skuamöz hücreli karsinom riski artar. Kül suyu, kanal temizleyicileri gibi bazı temizlik ürünlerinde bulunabilir.
- **Akalazya**. Akalazya, skuamöz hücreli karsinom riskini artırır.
- **İnsan papilloma virüsü (HPV)**. Araştırmacılar, HPV'yi özofagus kanseri için bir risk faktörü olarak araştırıyorlar, ancak skuamöz hücreli özofagus kanserinin HPV ile ilişkili olduğuna dair net bir bağlantı yok. Araştırmalar, bazı HPV türlerini belirli kanser türleriyle daha güçlü bir şekilde ilişkilendirir. Bazı HPV türlerinden korumak için aşılar mevcuttur.

Özofagus Kanseri Sıklığı

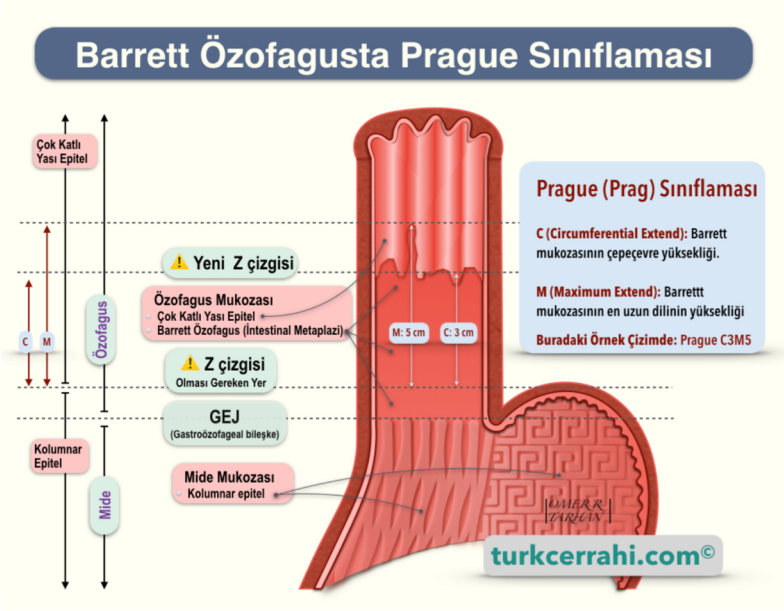
- Özofagus kanseri dünyada en sık ölüme neden olan 6. sıradaki kanserdir.
- İstanbul bölgesinde endoskopik rastlanma sıklığı binde 3.3, Şanlıurfa'da binde 2 iken, Erzurum'da %2.3 olup bu bölgede en sık yerleşim yeri distal ve en sık yassı epitel hücreli kanser görülmektedir.
- Bu bölgede sık görülmesi nedeniyle gen polimorfizmi saptanmazken, sıcak çay ve beraberinde sigara kullanılmasının bir etken olabileceği gösterilmiştir.



Gastroözofageal Bileşke (Mukoza Sınırları, Mide-Özofagus Sınırı)



Kısa ve Uzun Segment Barrett Özofagus



Barret Özofagusu Doğal Seyri

- GÖRH sıklığı son 20 yılda %50 arttı
- Barret Özofagusu sıklığı da paralel olarak arttı
  - Toplumda prevalansı %3-10' a ulaştı
- Barret → Kansere ilerlemesinde etkili faktörler
  - İleri yaş
  - Erkek cinsiyet
  - Segmentin uzunluğu
  - PPİ-NSAİİ-Statin kullanımı
  - Sigara
  - Displazi varlığı

Barret Özofagusu Tanı Kriterleri

Digestive Diseases and Sciences (2018) 63:2122–2128

Table 1 Diagnostic criteria for Barrett's esophagus

Guideline	Length criteria	Histology criteria
AGA	Any extent	Intestinal metaplasia
ASGE	None	Intestinal metaplasia
BSG	≥ 1 cm	Columnar epithelium
Australia	Any extent	Intestinal metaplasia
ACG	≥ 1 cm	Intestinal metaplasia
ESGE	≥ 1 cm	Intestinal metaplasia

alarm semptomları!

- **Yaş > 45** veya alarm semptomları varsa üst GİS endoskopisi yapılır.

– **Kilo kaybı**

– **Tekrarlayan kusmalar**

– **Disfaji**

– **Kanama**

– **Anemi**

- **Ancak çoğunlukla ileri dönem kanser teşhisinde işe yarar**

Barret Özofagusu Tarama Önerileri

Table 2 Screening for Barrett's esophagus

	AGA	ASGE	BSG	Australia	ACG	ESGE
Recommendation	Suggest	Consider	Consider	No recommendation	Consider	Consider
Threshold	Multiple risk factors	Multiple risk factors	≥ 3 risk factors		Males with chronic GERD + ≥ 2 risk factors	Long-standing GERD + multiple risk factors
	> 50 years	> 50 years	> 50 years		> 50 years	> 50 years
	Male	Male	Male			Male
	White race	White race	White race		White race	White race
	Chronic GERD	Increased duration of GERD	Chronic GERD			
	Hiatal hernia					
	Increased BMI with intra-abdominal distribution	Obesity	Obesity		Central obesity	Obesity
		Smoking			Current or past smoking	
		+ Family history	+ Family history including at least 1 first-degree relative		+ Family history in a first-degree relative	+ Family history in first-degree relative

Barret Özofagusu Takip Önerileri

Tablo 1. Nondisplastik Barrett özofagusunda kılavuzların takip önerileri.

Kılavuz	Uzunluk Kriteri	İnterval
AGA	Yok	3–5 yıl
ASGE	Yok	3–5 yıl
BSG	< 3 cm + IM > 3 cm + IM	3–5 yıl 2–3 yıl
Avustralya	< 3 cm > 3 cm	3–5 yıl 2–3 yıl
ACG	No	3–5 yıl
ESGE	≥ 1 cm < 3 cm ≥ 3 cm < 10 cm < 10 cm	5 yıl 3 yıl Deneyimli merkez yönetimi

AGA: American Gastroenterogical Association (Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti), ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği), BSG: British Society of Gastroenterology (İngiliz Gastroenteroloji Derneği), ACG: American College of Gastroenterology (Amerikan Gastroenterologlar Birliği), ESGE: European Society for Gastrointestinal Endoscopy (Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği), IM: intestinal metaplazi.

Barret Özofagusunda Kansere İlerleme

- Nondisplastik Barret
- Düşük Dereceli Displazi
- Yüksek Dereceli Displazi

- Kısa Segment Barret (1-3 cm) → Yıllık %0.07
- Uzun Segment Barret (>3 cm) → Yıllık %0.25

TARAMADA BİYOMARKERLER

- Çoğu araştırma safhasında olup, değişik yöntemlerle (kan, nefes testi, endoskopik doku incelemesi vb) tarama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.
- Geliştirilen nefes testi ile %80 spesifite ve sensitivite ile erken özofagus kanseri saptanabilmektedir.
- Sınırlamalara rağmen BÖ'da displazi varlığı kanser riski bakımından altın standart biyomarkerdir.
- P53 immün boyama İngiliz Gastroenteroloji Derneği tarafından BÖ'da displazi tespitinde önerilmektedir.

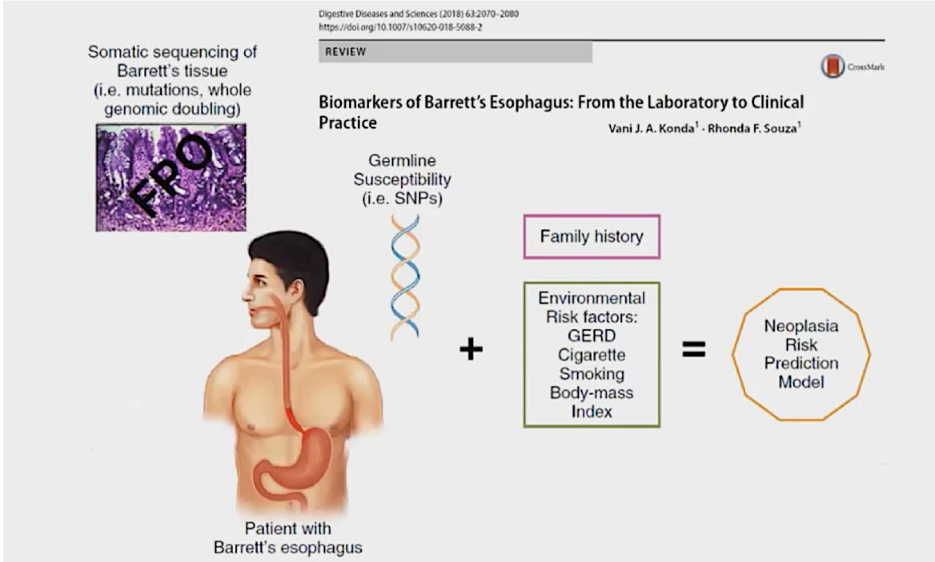
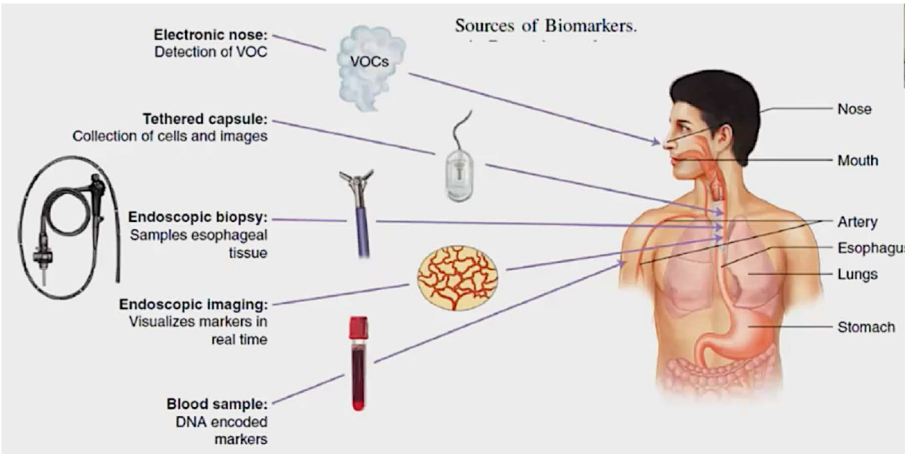


Fig. 3 Future of Biomarkers in the "omics" (R)Evolution. In the era of precision medicine, it is conceivable that patients with Barrett's esophagus would have testing for germline susceptibility (SNPs) performed on whole-blood DNA, somatic sequencing for mutations or whole genomic doubling performed on Barrett's tissues specimens acquired by endoscopic biopsy, a family history, and an assessment for environmental risk factors that will all be synthesized into a single risk prediction model for neoplastic progression



The presence of dysplasia is the current gold standard biomarker for cancer risk in Barrett's esophagus, despite its numerous limitations.

Immunostaining for p53 is recommended by the British Society of Gastroenterology as an adjunct to histological assessment of dysplasia in patients with Barrett's esophagus, essentially meaning that aberrant p53 expression can be used as a biomarker for neoplasia.

LOW GRADE DİSPLAZİ YÖNETİMİ

- BÖ'undan adenokansere ilerleme;
  - düşük dereceli displazi (LGD),
  - yüksek dereceli displazi (HGD) ve
  - invaziv adenokanser progresyonu şeklinde olmaktadır.
- LGD saptandığında

  1- bir veya daha fazla gastroenteroloji konusunda uzman patolog tarafından teyit edilmesi,

  2-displazinin persiste ettiğinin gösterildiğinde tedavi önerilmektedir.

Erken Dönem Özofagus Kanseri Tedavisi

- Barret İlişkili HGD ve T1a kanserde → Fokal EMR → Ardından RFA
- T1b kanserde fokal EMR takiben RFA yapılması cerrahiye alternatiftir
  - Sınırlı mukozal infiltrasyon varsa
  - İyi-orta diferansiye tm
  - Lenfatif-vasküler invazyon yoksa
  - Derin rezeksiyon sınırında infiltrasyon yoksa
- Endoskopik Mukozal Rezeksiyon erken Barret neoplazisinde tercih edilir
- Endoskopik Submukozal Disseksiyon belirgin lüminal kompanenti olan, yaygın mukozal-submukozal invazyon olan «bulky» lezyonların rezeksiyonunda tercih edilir.

Uzun Segment Barret Özofagusu + Erken Kanserin EMR ile Tedavisi

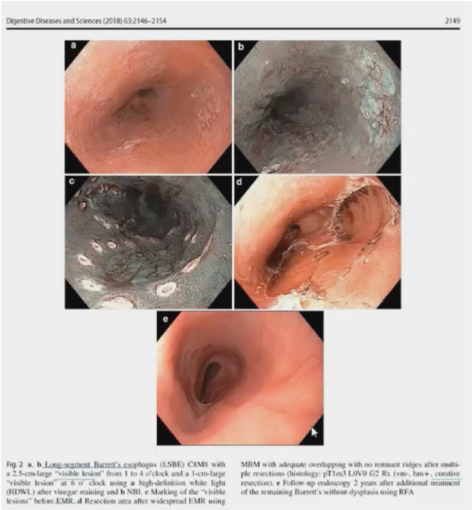


Fig. 2 **a**, **b** Long-segment Barrett's esophagus (LSBE): C8M8 with a 2.5-cm-large "visible lesion" from 1 to 4 o'clock and a 1-cm-large "visible lesion" at 6 o' clock using **a** high-definition white light (HDWL) after vinegar staining and **b** NBI. **c** Marking of the "visible lesions" before EMR. **d** Resection area after widespread EMR using MBM with adequate overlapping with no remnant ridges after multiple resections (histology: pT1m3 L0V0 G2 Rx (+m-, hm+, curative resection). **e** Follow-up endoscopy 2 years after additional treatment of the remaining Barrett's without dysplasia using RFA

Özofagus Erken Kanserinin ESD ile Çıkarılması

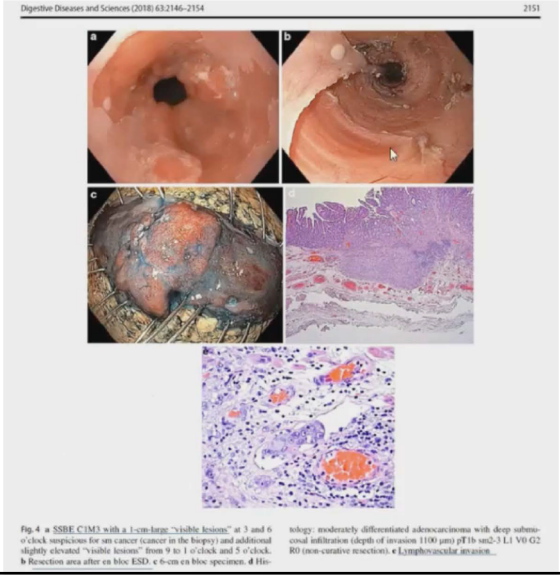
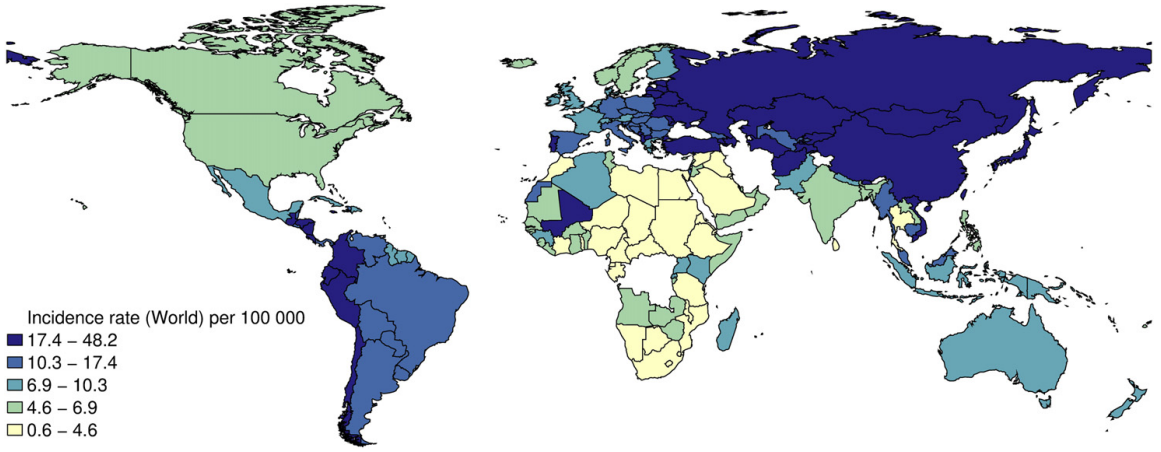
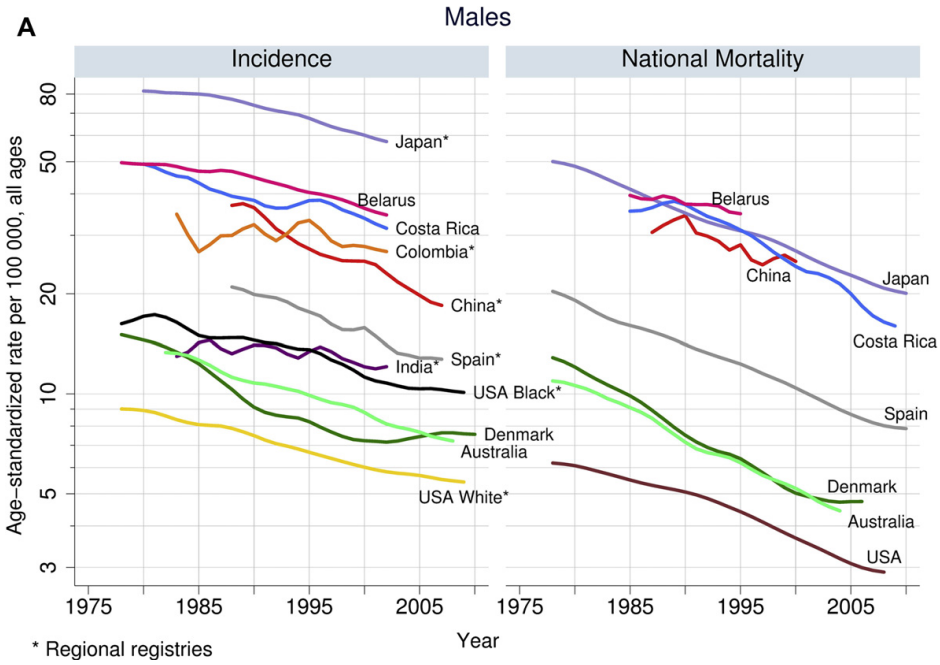


Fig. 4 **a** SSBE C1M3 with a 1-cm-large "visible lesions" at 3 and 6 o'clock suspicious for sm cancer (cancer in the biopsy) and additional slightly elevated "visible lesions" from 9 to 1 o'clock and 5 o'clock. **b** Resection area after en bloc ESD. **c** 6-cm en bloc specimen. **d** Histology: moderately differentiated adenocarcinoma with deep submucosal infiltration (depth of invasion 1100 μm) pT1b sm2-3 L1 V0 G2 R0 (non-curative resection). **e** Lymphovascular invasion

Mide Kanseri - Epidemiyoloji





Mide Kanseri: Risk Faktörleri

- **Yaş**. Mide kanseri en sık 55 yaşından büyük kişilerde görülür. Mide kanseri teşhisi konan çoğu kişi 60'lı ve 70'li yaşların içindedir.
- **Cinsiyet**. Erkeklerin mide kanserine yakalanma olasılığı kadınlardan iki kat daha fazladır.
- **H. Pylori:** Ayrıca mide kanserinin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Mide kanseri veya H. pylori enfeksiyonu teşhisi konulmuş birinci dereceden bir akrabanız varsa, H. pylori için test yapılması önerilir. Diğer aile üyeleri de buna sahip olabilir ve bulunursa enfeksiyon tedavi edilmelidir.
- **Aile öyküsü / genetik**. Mide kanseri olan bir ebeveyni, çocuğu veya kardeşi olan kişilerde hastalık riski daha yüksektir. Ek olarak, kalıtsal yaygın mide kanseri, Lynch sendromu, kalıtsal meme ve over kanseri (HBOC) ve ailesel adenomatöz polipozis (FAP) gibi bazı kalıtsal genetik bozukluklar mide kanseri riskini artırabilir.
- **Irk / etnisite**. Mide kanseri siyahlarda, Hispaniklerde ve Asyalılarda beyazlardan daha yaygındır.
- **Diyet.** Tuz oranı yüksek bir diyet yemek, mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu, kurutma, tütsüleme, tuzlama veya asitleme ile korunan yiyecekleri ve ilave tuz oranı yüksek yiyecekleri içerir. Taze meyve ve sebze yemek, riski azaltmaya yardımcı olabilir.
- **Geçirilmiş ameliyat veya hastalıklar**. Mide ameliyatı, pernisiyöz anemi veya aklorhidri geçiren kişilerde mide kanseri riski daha yüksektir. Pernisiyöz anemi, mide B12 vitaminini uygun şekilde absorbe edemediğinde gelişen anemidir. Aklorhidri, mide sekresyonunda yiyeceklerin sindirilmesine yardımcı olan hidroklorik asit eksikliğidir.
- **Mesleki maruziyet**. Bazı toz ve dumanlara maruziyet mide kanserine yakalanma riskini artırabilir.
- **Tütün ve alkol**. Tütün kullanımı ve çok fazla alkol alınması mide kanserine yakalanma riskini artırabilir.
- **Obezite**. Fazla vücut ağırlığı, bir erkeğin mide kanserine yakalanma riskini artırır. Obezitenin bir kadının mide kanseri riskini artırıp artırmadığı açık değildir.

LAUREN KLASİFİKASYONU (1965)

İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP
ÇEVRESEL	AİLESEL
GASTRİK ATROFİ, İNTESTİNAL METAPLAZİ....	A KAN GRUBU
ERKEK>KADIN	KADIN>ERKEK
YAŞLA BİRLİKTE ARTAN İNSİDANS	GENÇ YAŞ GRUBU
GLAND FORMASYONU	KÖTÜ DİFFERANSİYASYON,TAŞLI YÜZÜK HÜCRELERİ
HEMATOJEN YAYILIM	TRANSMURAL/LENFATİK YAYILIM
MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE APC GEN MUTASYONU	AZALMIŞ E-cadherin
P53, p16 inaktivasyonu	P53, p16 inaktivasyonu
DİFFERANSİYE	UNDİFFERANSİYE

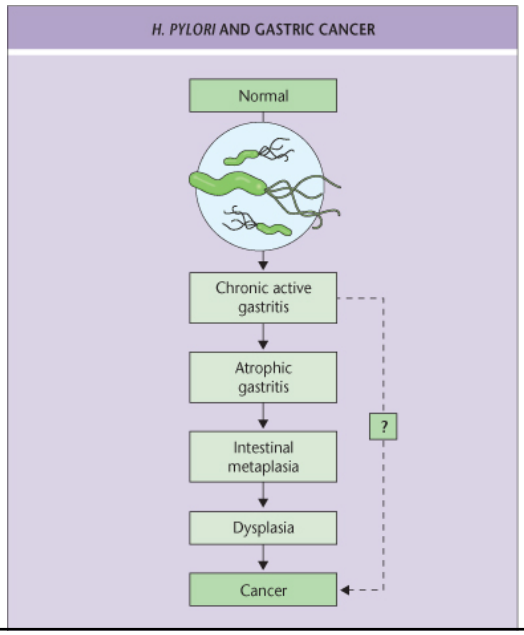
MİDENİN PREMALİGN LEZYONLARI

- KRONİK ATROFİK GASTRİT
- GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ
- DİSPLAZİ

} CORREA KASKADI

- ADENOMATÖZ GASTRİK POLİPLER
- MENETRİER HASTALIĞI (HİPOPROTEİNEMİK HİPERTROFİK GASTROPATİ)
- PARSİYEL MİDE REZEKSİYONU
- PERNİSİYÖZ ANEMİ
- FALMİLYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS (FAP)

CORREA KASKADI

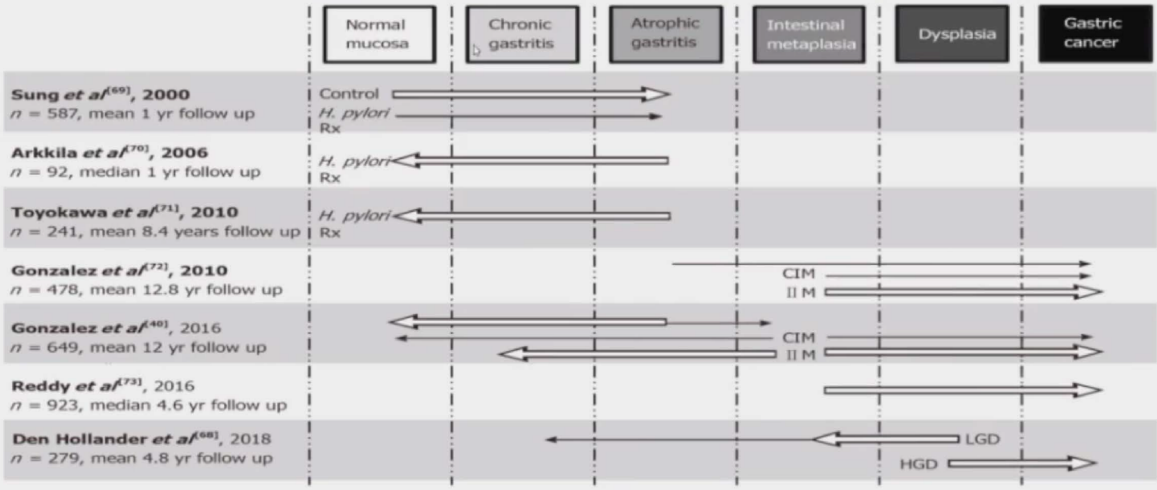


Premalign mide lezyonlarında gastrik kanser riski

PREMALİGN LEZYON DAĞILIMI	5 YILLIK MİDE KANSERİ İNSİDANSI (%)	YILLIK MİDE KANSERİ İNSİDANSI (%)
Tüm mide atrofisi	1.9	0.1-0.5
Hafif mide atrofisi	0.7	
Şiddetli mide atrofisi	10	
Tüm mide intestinal metaplazi		0.15-0.4 0.25
Antral intestinal metaplazi Antrum ve korpus intestinal metaplazi	5.3 9.8	
	4-48 ay aralığı	
Düşük dereceli displazi	0-23	0.6
Yüksek dereceli displazi	60-85	6

Banks M, *et al. Gut* 2019;68:1545–1575.

Premalin gastrik lezyonlarda progresyon regresyon: Correa kaskadı



World J Gastrointest Oncol 2019 September 15; 11(9): 665-678

HELİKOBAKTER PİLORİ TEDAVİSİNİN CORREA KASKADINA ETKİSİ

RECOMMENDATION
20 *H. pylori* eradication heals nonatrophic chronic gastritis, may lead to regression of atrophic gastritis, and reduces the risk of gastric cancer in patients with nonatrophic and atrophic gastritis, and, therefore, it is recommended in patients with these conditions.
High quality evidence, strong recommendation (87% agree [87% strongly or moderately agree]).

RECOMMENDATION
21 In patients with established IM, *H. pylori* eradication does not appear to significantly reduce the risk of gastric cancer, at least in the short term, but reduces inflammation and atrophy and, therefore, it should be considered.
Low quality evidence, weak recommendation (87% agree [75% strongly or moderately agree]).

- Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonun tedavisi non-atrofik kronik gastriti iyileştirir.
- Atrofik gastritin regresyonuna yol açabilir.
- Atrofik ve non atrofik gastritli hastalarda gastrik kanser riskini azaltır.
- Hp eradikasyonu, intestinal metaplazili hastalarda ise gastrik kanser riskini kısa dönemde önemli ölçüde azaltmaz. Ancak inflamasyon ve atrofiyi azalttığı için düşünülmelidir.

Pimentel-Numes Pedro et al. MAPS II Endoscopy 2019;51

KRONİK GASTRİT

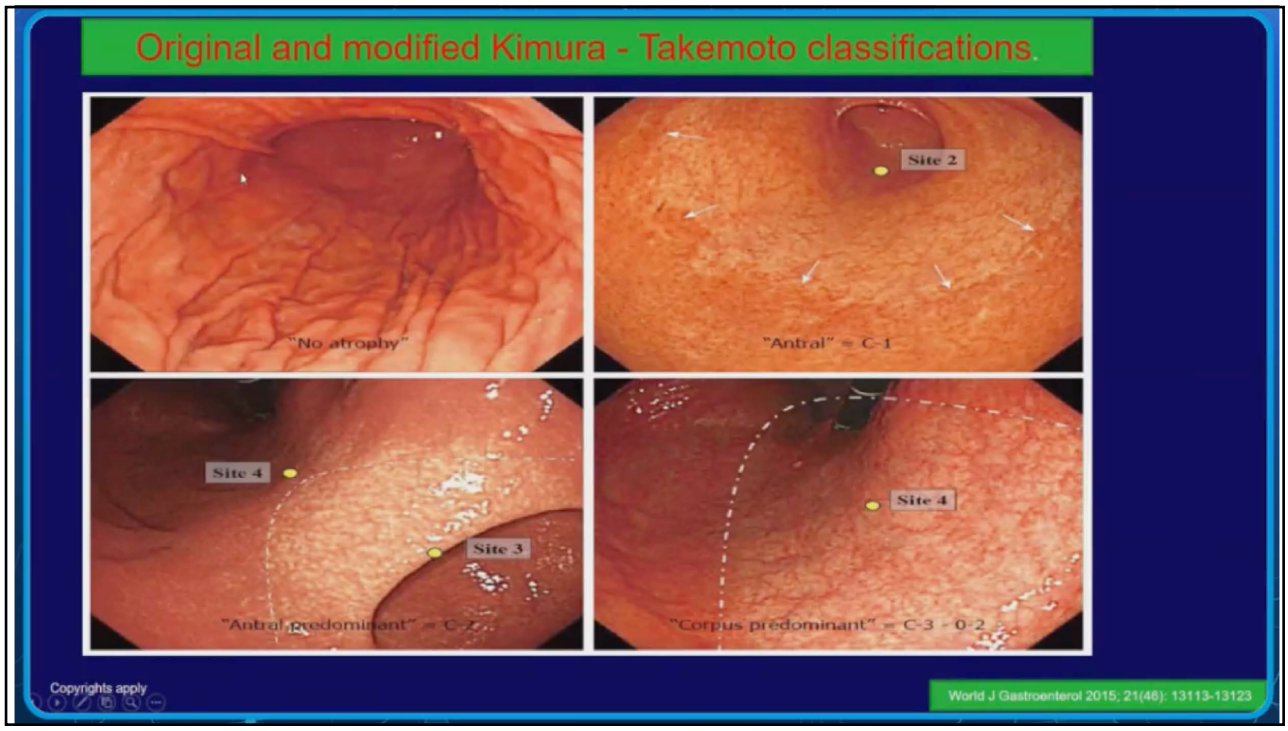
- Mide kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde en uygun ortam atrofik gastrit ve intestinal metaplazi (İM) zemininde olmaktadır
- Kronik gastritin en sık iki nedeni arasında H. pylori (HP) gastriti ve otoimmün gastrit sayılabilir.
- Birbirinden farklı etiyolojiler olsalar da sonuçta atrofik gastrite yol açan kronik gastrit tablosuna neden olmaları premalign lezyon olarak kabul edilmeleri için yeterli görülür.
- Histopatolojik olarak lamina propria'da genişlemeye yol açan lenfoplazmositer tipte mononükleer hücresel infiltrasyon zemini (nötrofilik infiltrasyon varlığı aktivite derecesini belirleyen bulgudur) tipik görünümdür.

Kronik HP Gastriti

- Her ne kadar Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından HP 1. sınıf kanserojen kabul edilse de, HP gastriti olan popülasyonun sadece %1-3 kadarı mide kanseri riski altındadır.
- Bu da genetik, kişisel ve çevresel faktörlerin yüksek derecede ek rol oynadıklarını göstermektedir.
- Kronik HP gastriti hem diffüz hem de intestinal tipte mide kanserleri için risk faktörüdür, ancak diffüz tipte premalign lezyon izlenmezken, intestinal tipte klasik atrofi-metaplazi-displazi ilerlemesi görülür.

ATROFİK GASTRİT

- Pariyetal ve esas (chief) hücrelerin kaybı ile karakterize, genelde diffüz glandüler epitel kaybının görüldüğü bir patolojidir.
- Midede asit üretiminin azalması ile yükselen pH ile midede bakteriyel kolonizasyon olmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi nedeni ile genotoksik nitrozaminler ortaya çıkarak uzun vadede kanser nedeni olmaktadır.
- Atrofi ile erken dönemde lamina propria fibrozisi ile sonuçlanan glandüler kayıp izlenirken, geç dönemde bu glandüler kayıp yerini metaplastik epitele bırakır.
- HP ile ilişkili kronik gastrit zemininde gelişen atrofik gastrit antrum yerleşimlidir.
- Otoimmün kronik gastrit daha çok proksimalde bu duruma yol açar.
- Antrumda yerleşik olan antral atrofinin zamanla multifokal atrofik gastrit haline dönüşerek ilerleme gösterdiği kabul edilmektedir.



METAPLAZİ

- Kronik gastrit ile kronikleşen hasar zamanla metaplastik epitel halini almaktadır.
- Midede metaplazi ilk olarak oksintik ve antrum mukozasının birleşme yerinde, yani incisura angularis üzerinde ortaya çıkmaktadır.
- Burada ilerleme gösteren multifokal metaplastik adacıklar birleşme eğilimi gösterir ve proksimal mideye ilerler.
- Bu ilerleme neticesinde mide asit sekresyonu azalır ve kanda pepsinojen-1 ve gastrin-17 seviyeleri azalmaya başlar.

İntestinal Metaplazi

Tip I KOMPLET	İnce barsak hücresel özellikleri: Enterositler, Paneth hücreleri, Fırçamsı kenar (+) Goblet hücreleri – sialomusin (MUC2 +, MUC5AC ve MUC6-)
Tip II (IIa) İNKOMPLET	Kolona benzer ve gastrik hücresel özellikler: Paneth hücreleri(-), fırçamsı kenar (-) Kolumnar hücreler- nötral müsin+ sialomusin Goblet hücreleri – sialomusin ve nötral müsin+ sialomusin (MUC2 +,MUC5AC ve MUC6+)
Tip III (IIb) İNKOMPLET	Kolona benzer hücresel özellikler daha baskın: Paneth (-), fırçamsı kenar (-) Kolumnar hücreler – sulfomusin Goblet hücreleri – sialomusin + sulfomusin

İNTESTİNAL TİP MİDE CA İLE İLİŞKİLİ

DİSPLAZİ

- Kanserden bir önceki aşama olan displazi, esas olarak teşhis edilmesi ve histopatolojik evreleme-dereceleme konuları nedeni ile önemli bir başlıktır.
- Histopatolojik olarak metaplaziden büyük, disorganize yerleşimli ve hiperkromatik nukleus ile kolayca ayrılan mide displazisi; düşük dereceli displazi (LGD) ve yüksek dereceli displazi (HGD) olarak ikiye ayrılabilir ve sırası ile %1-23 ile %60-85 oranında kümülatif olarak kanserleşme riskine sahiptir.
- Ayrıca HGD olan hastalarda yüksek olasılıkla eş zamanlı invaziv karsinom odakları saptanmaktadır.
- Displazinin tanımlanması, takibinin yapılmasında ve histopatolojik anlamda ortak dil kullanılması adına Viyana, Padova, WHO ve Japon sınıflamaları yapılmıştır

Displazi Tipleri

İntestinal metaplazilden gelişir.

Tip I (adenomatoz / intestinal): Kolon adenomuna benzer.

Tip II (Hiperplastik): Non-adenomatöz (gland serrasyonu, papiller konfigürasyonda vesiküler nukleuslu, belirgin nukleollü atipik hücreler → TANISI ZOR → Reaktif gastropati ile karışır.

Tip III (Tubul Neck Displazi): Metaplazik olmayan epitelden gelişir.

Displazi tanısı ve grade'lendirilmesi gastrik karsinom gelişme süresi ve riskini belirler

Düşük grade displazi:
(10-30 ay takip süresi)

%50 regresyon
%20-30 sebat ediyor
%7-15 yüksek grade progresyon

Yüksek Grade displazi:
(12 hafta-39 ay takip süresi)

%5 regresyon
%80-85 kansere progresyon

PREMALİGN LEZYON- BİYOBELİRTEÇLER

RECOMMENDATION

11 Low pepsinogen I serum levels or/and a low pepsinogen I/II ratio identify patients with advanced stages of atrophic gastritis, and endoscopy is recommended for these patients, particularly if *H. pylori* serology is negative.

Moderate quality evidence, strong recommendation (88% agree [76% strongly or moderately agree]).

Özellikle H.Pilori serolojisi negatif hastalarda, ileri düzeyde atrofik gastriti tesbit edebilmek açısından düşük serum pepsinojen I ve/veya pepsinojen I/II oranı tespiti endoskopi yapılmasını tavsiye eder.

PGI< 70ng/ml ve PGI/II ≤ 3

- Serum pepsinojen seviyesi atrofik gastriti veya olası gastrik kanser riskini predikte edebilir.
  - **Enflamasyon varsa** Pepsinojen I ↑, Pepsinojen II ↑↑
- Pepsinojen I/II de **azalma**
  - **Atrofi varsa** Pepsinojen I ↓↓, Pepsinojen II ↓
- Pepsinojen I/II de **azalma daha geç olur.**

- **Pepsinojen I: fundik mukoza**
- **Pepsinojen II: esas hc+pilorik hc+prox. duodenum**

Pimentel-Numes Pedro et al. MAPS II Endoscopy 2019;51

Otoimmün Gastrit

- Tüm kronik gastritlerin %5'ini oluşturmaktadır.
- İmmün ilişkili oksintik mukoza kaybı ve pariyetal hücre kaybı ile karakterize olan bu durumda pernisiyöz anemi gelişirse mide kanseri riski 3 kat artmaktadır.

PERNİSİYÖZ ANEMİ

RECOMMENDATION
19 Patients with autoimmune gastritis may benefit from endoscopic follow-up every 3 – 5 years.
Low quality evidence, weak recommendation (82 % agree [76 % strongly or moderately agree]).

- Atrofik gastritle birlikte veya tek başına olabilir
- Mide kanseri sıklığı %2-10
- Gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) daha sık
- Teşhis edildikten 3 yıl sonra endoskopik takip başlar
- 3 ile 5 yıl arasında yapılmalı

Mide Kanseri – Kılavuz Önerileri

- 2012 yılında ESGE Kılavuz Önerileri de aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır

1.1. Kronik atrofik gastrit ve/veya İM lezyonları olan hastalarda mide kanseri riski artmış kabul edilmelidir.

1.2. Kronik atrofik gastrit ve/veya İM lezyonları olan hastalarda takip ve tedavide tedavi ve hasta bakım son noktaları olarak YDD ve invaziv neoplazi kabul edilmelidir.

1.3. Endoskopik olarak görünür şekilde YDD ve invaziv neoplazi olan hastalar uygun şekilde evrelenmeli ve tedavi edilmelidir.

1.4. Konvansiyonel ışık endoskopi ile premalign mide lezyonlarının tanısı ve ayrımı yetersiz olabilir.

1.5. Magnifiye kromoendoskopi, magnifiye özellik olsun olmasın narrow band imaging ile premalign mide lezyonları daha iyi teşhis – takip edilebilir

Mide Kanseri – Kılavuz Önerileri

1.6. Bu bağlamda rutin tanısal üst GİS endoskopinin parçası olarak mide biyopsileri alınmalıdır

1.7. Atrofik gastrit ve İM bilinen hastalarda takipte mutlaka küçük-büyük kurvatur ve antrum-korpus olmak üzere 4 biyopsi alınmalı ve ayrı şişelerde değerlendirilmelidir. Gerekirse inceleme neticesinde şüphelenilen bölgelerden de "hedeflenmiş" biyopsiler alınmalıdır.

1.8. OLGA-OLGIM gibi derecelendirme-evreleme sistemleri kullanılarak malignite ilerleme riski değerlendirilmelidir.

1.9. Non-invaziv değerlendirme yöntemi olarak serum pepsinojen düzeyi kullanılarak ekstansif atrofik gastrit varlığı öngörülebilir.

1.10. Düşük pepsinojen sonucu olan hastalarda risk belirlemek adına non-invaziv HP testleri yapılabilir.

1.11. Premalign durumların takibinde aile öyküsü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Mide Kanseri – Kılavuz Önerileri

- 1.12. Pek çok çalışmada yaş, cinsiyet, HP virülans faktörleri ve hastanın genetik özellikleri gibi etken malignite gelişimi ile ilişkili olsa da, tanı-takip amaçlı oalrak klinik kullanım için bu etkenlerin değerlendirilmesi önerilmemektedir.
- 1.13. Endoskopik olarak tanımlanamayan bir lezyonda DDD saptanan hastada 1 yıl sonra kontrol önerilirken, endoskopik olarak tanımlanan bir lezyonda DDD saptanırsa endoskopik rezeksiyon ile çıkarılması düşünülmelidir.
- 1.14. Endoskopik olarak tanımlanamayan bir lezyonda YDD saptanan hastada 6 ay-1 yıl sonra kontrol önerilir.
- 1.15. Yaygın atrofi ve/veya İM olan hastalara (antrum ve korpus) endoskopik takip teklif edilmelidir.
- 1.16. Yaygın atrofi ve/veya İM olan hastalara (antrum ve korpus) endoskopik takip 3 yılda bir yapılmalıdır.
- 1.17. Antrumda lokalize atrofi ve/veya İM olan hastalara takip konusunda yeterli kanıt mevcut değildir.

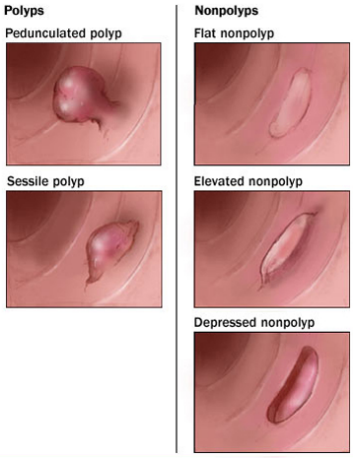
Mide Kanseri – Kılavuz Önerileri

- 1.18. HP eradikasyonu ile non-atrofik kronik gastrit iyileşir ve atrofik gastrit de parsiyel olarak düzelebilir.
- 1.19. İM olan hastalarda HP eradikasyonu ile İM geriye dönüşümü olmaz ancak neoplastik progresyon duraksar, bu nedenle İM olanlarda HP eradikasyonu önerilir.
- 1.20. Neoplazi nedeni ile endoskopik-cerrahi girişim yapılan hastalara HP eradikasyonu önerilir.
- 1.21. Neoplastik sürecin durdurulması amacı ile COX-2 inhibitörleri desteklenmemektedir.
- 1.22. Askorbik asit ve beta karoten gibi anti-oksidan ve gıda katkılarının atrofi/İM prevalansını azalttığı desteklenmemektedir.
- 1.23. Erken gastrik kanserin endoskopik rezeksiyonundan sonra verilen HP eradikasyonu maliyet-etkin bir tedavi yöntemidir.
- 1.24. Tüm dünyadaki durum göz önüne alındığında, premalign lezyonların rutin takibi ile maliyet-etkin bir klinik yaklaşım yapıldığı söylenemez.

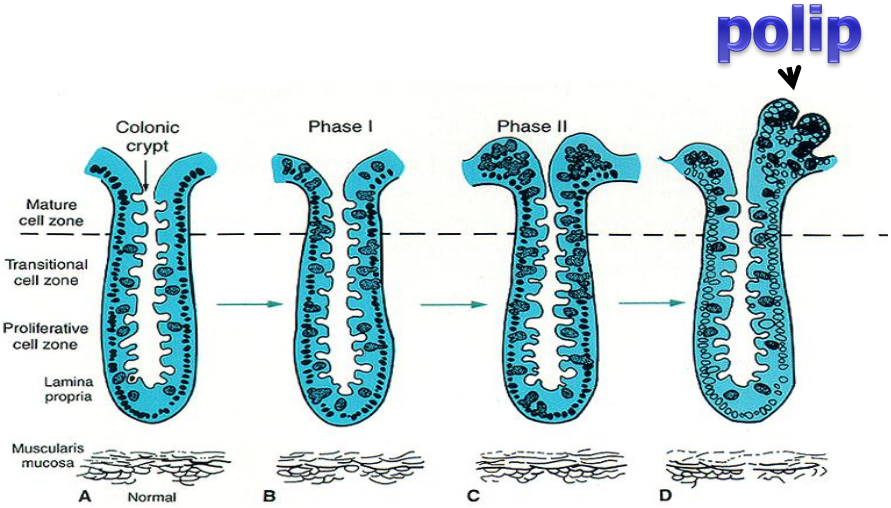
Kolonun prekanseröz lezyonları

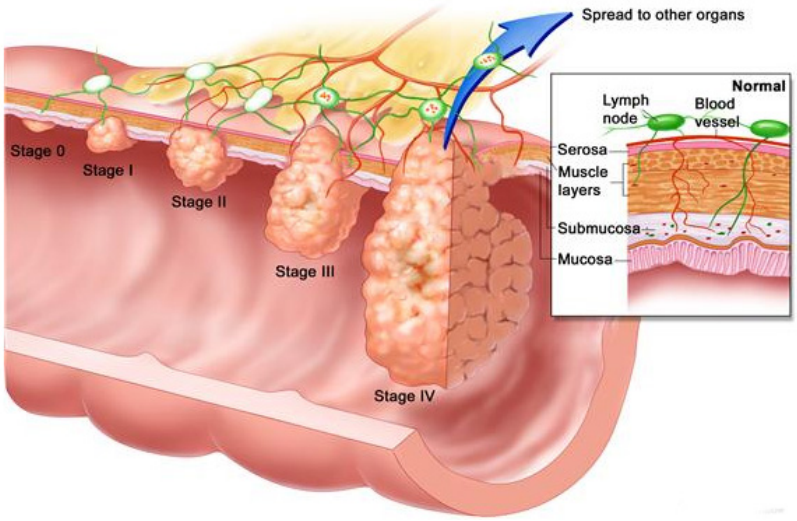
Familyal adenomatöz polipozis (FAP)
Herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC)

Prekanseröz kolon lezyonları



Kolon mukozasında polip gelişimi

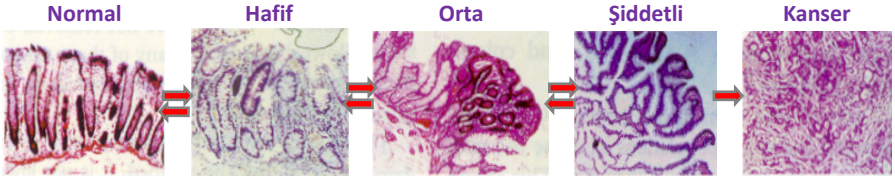




Kolon mukozasında polip ve ardından kanser gelişimi süreci

5-20 yıl → ADENOM → 5-15 yıl

Normal | Hafif | Orta | Şiddetli | Kanser



APC,bcl-2, c-myc
Hypomethylation
COX-2

K-ras

SMAD 2
SMAD 4
DCC

p53

Kanser

Ilyas et al. Eur. J. Cancer 1999; 35:335-351 and Kelloff et al. Oncology 1996; 10:1471-1484

Kolorektal poliplerin sınıflandırılması

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

Adenomlarda malign dönüşüm riskini belirleyen faktörler

Yüksek riskli

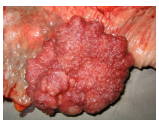
Büyük çap (>1.5cm)

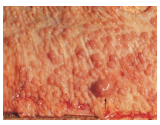
Sesil veya düz

Şiddetli displazi

Villöz yapı

Polipozis sendromları (multipl polipler)





Düşük riskli

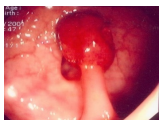
Küçük çap (<1cm)

Saplı

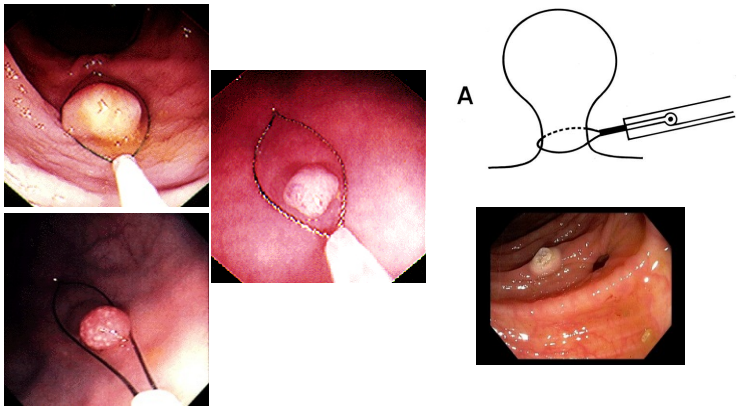
Düşük dereceli displazi

Tubuler yapı

Tek polip



Snare ile polipektomi



Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

- **Yaş**. Kolorektal kanser genç yetişkinlerde ve ergenlerde de ortaya çıkabilir, ancak kolorektal kanserlerin çoğu 50 yaşın üzerindeki kişilerde ortaya çıkar. Kolorektal kanser için teşhis anında erkeklerde ortalama yaş 68 ve kadınlar için 72'dir. Rektal kanser için, bu hem erkekler hem de kadınlar için 63 yaşında görülür.
- **Cinsiyet**. Erkeklerin kolorektal kanser geliştirme riski biraz daha yüksektir.
- **Ailede kolorektal kanser öyküsü**. Birinci derece akrabalar veya diğer birçok aile üyesi kolorektal kanser hastasıysa, ailede kolorektal kanser ortaya çıkabilir. Bu özellikle aile üyelerine 60 yaşından önce kolorektal kanser teşhisi konduğunda doğrudur. Bir kişinin ailesinde kolorektal kanser öyküsü varsa, hastalığa yakalanma riski neredeyse iki katına çıkar. Diğer yakın akrabalar da kolorektal kanser geliştirmişse veya birinci dereceden bir akrabaya daha genç yaşta teşhis konmuşsa risk daha da artar.
- **Bazı genetik sendromlar**. Bazı nadir kalıtımsal hastalıklara sahip aile üyeleri, diğer kanser türlerinin yanı sıra kolorektal kanser riski de daha yüksektir. Bunlar şunları içerir:
  - Ailevi adenomatöz polipoz (FAP)
  - FAP'ın bir alt tipi olan zayıflatılmış ailesel adenomatöz polipozis (AFAP)
  - Gardner sendromu, FAP'ın bir alt türü
  - Juvenil polipoz sendromu (JPS)
  - Lynch sendromu, aynı zamanda kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser (HNPCC) olarak da adlandırılır.
  - Lynch Sendromunun bir alt türü olan Muir-Torre sendromu
  - MYH ile ilişkili polipoz (MAP)
  - Peutz-Jeghers sendromu (PJS)
  - FAP ve Lynch Sendromunun bir alt tipi olan Turcot sendromu
- **İnflamatuar bağırsak hastalığı**. Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı gibi IBD'si olan kişilerde kolorektal kanser riskini artar.
- **Adenomatöz polipler (adenomlar)**. Adenom adı verilen bazı polip türleri zamanla kolorektal kansere dönüşebilir. Polipektomi kolorektal kanseri önleyebilir.
- **Belirli kanser türlerinin kişisel geçmişi**. Kiolorektal kanser öyküsü olan kişiler ve over kanseri veya endometrium kanseri olan kadınların kolorektal kanser geliştirme olasılığı daha yüksektir.
- **Irk**. Siyah ırkın sporadik veya kalıtsal olmayan kolorektal kanser oranları yüksektir. Kolorektal kanser siyahiler arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu farklılıkların nedenleri belirsizdir. Siyahlara daha genç yaşta kolorektal kanser teşhisi konma olasılığı daha yüksek olduğundan, Amerikan Gastroenteroloji Koleji, siyahların 45 yaşında kolonoskopi ile taramaya başlanmasını öneriyor.
- **Fiziksel hareketsizlik ve obezite**. Hareketsiz bir yaşam tarzı sürdüren, yani düzenli egzersiz yapmayan ve çok fazla oturan kişiler ve fazla kilolu veya obez kişilerde kolorektal kanser riski artabilir.
- **Beslenme**. Mevcut araştırmalar, sürekli olarak daha fazla kırmızı et ve işlenmiş et tüketmeyi yüksek hastalık riski ile ilişkilendiriyor.

KOLOREKTAL KANSER TARAMALARI

Kolorektal kanserlerin çoğu adenomatöz poliplerden kaynaklanır.

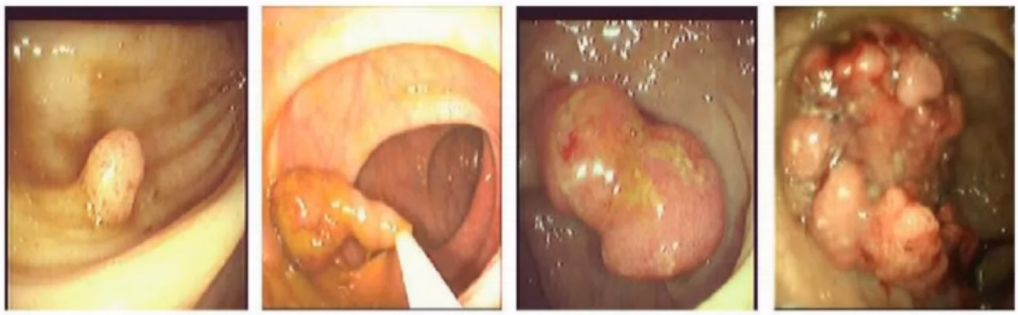
50 yaşına gelen insanların %25 inde kolon polipleri bulunur. Polip saptanan 20 kişiden 1 tanesinde kolon kanseri gelişir (%5).

Adenomdan karsinoma progresyonuna kadar geçen süre ortalama 10 yıldır.

Kolorektal poliplerin çoğu ya adenomatöz (%70), ya da hiperplastiktir (%30). Makroskopik görünümle ayırt edilemedikleri için kesin tanı için biyopsi gereklidir. Hiperplastik polipler genellikle kansere progresyon göstermez.

Kolon kanserlerinin epidemiyojik verileri ile kolon poliplerinin verileri tümüyle örtüşür. Polipektomi yapıldığında indeks olgunun bulunduğu coğrafyada kolorektal kanser frekansı da geriler.

Adenom kanser dönüşümü



Tubuler adenom | Tubulovillöz adenom | "High grade" displazi (*Karsinoma-in-situ*) | İnvaziv kancer

Zaman ----------→ *7-10 yıl*

KOLOREKTAL KANSER TARAMALARI

Gaitada gizli kan (Guaiac FOBT)
Fekal immunokimyasal test
Fekal DNA analizi
Sanal kolonoskopi (BT kolonografi)
Fleksibl sigmoidoskopi
Kolonoskopi

✓FOBT/FİT : yıllık inceleme
✓Sigmoidoskopi : her 5 yılda bir + Fekal test : her 1-3 yılda bir
✓Kolonoskopi : her 10 yılda bir

FIT / G-FOBT

Fekal immünokimyasal test (FIT)

✓alt GIS orjinli
✓kanamada guaiac bazlı FOBT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü ve duyarlılığı çok daha yüksek
✓FİT / gFOBT → artılar >eksiler (diyet yok, ASA, C vit kısıtlaması yok)

GGK (Guaiac bazlı G-FOBT)

✓Gaitadaki Hb'i peroxidaz rxn ile saptar ve guaiaclı kağıt maviye döner.
✓Hemoccult-SENSA

Test	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Guaiac GGK	Başlangıçta düşük maliyet, evde uygulanabilir, özel teçhizat gerektirmez	İnsan Hgb özgü değil, yıllık tekrarı gerekir, negatiflerin sonraki yıllarda teste uyumu, pozitiflerin kolonoskopi
Fekal immunokimyasal test	İnsan hemoglobinine özgü, başlangıç maliyeti düşük, evde uygulanabilir	Uyum sorunu var, tekrar aralıkları net değil, ileri adenomlarda duyarlı değil
Dışkı DNA	Özel mutasyonların saptanması serumdan daha doğru olabilir, evde uygulanabilir	Pahalı, tekrar zamanı net değil, adenomlarda duyarlı değil
CT kolonografi	10 mmden büyük lezyonları saptamada duyarlı, endoskopiye göre daha az invaziv	Kanser insidansı ya da mortaliteyi azalttığına dair veri yok, barsak temizliği gerekli, pahalı, uzmanlık
Sigmoidoskopi	Sedasyon gerektirmiyor, distal kolon mortalitesinde % 60 azalma	Proksimal lezyonları saptayamaz (yaşlı ve kadınlarda daha sık).
Kolonoskopi	1 cm den büyük lezyonların % 90 dan fazlasını saptar. Kolon CA insidansını % 53-72, mortaliteyi % 31 azaltır. Aynı seansta polip saptanıp çıkarılır	İnvaziv, pahalı özel ekipman gerektiriyor

Ortalama riskli bireylerde;

✓50-70 yaş arasında

✓Gaitada gizli kan testi : her iki yılda bir,

✓Kolonoskopi : her 10 yılda bir tekrarlanır.

Son iki GGK testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir.

Yüksek riskli olgular:

✓Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü

✓Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı olması

✓Kalıtsal polipozis (FAP) veya polipozis dışı sendrom (Lynch sendromu) öyküsü olan bireyler

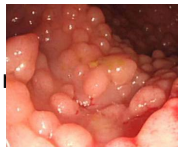
Bu gruplarda 40 yaşından itibaren tarama prosedürüne başlanmalıdır.

Kolorektal Kanser Riski

- Ortalama bir kişinin kolorektal kanser olma riski ortalama %5 dir.
- Kanserlerin %95' i sporadiktir.
  - Anlamı → Genetik değişiklikler doğuştan değil, sonradan olmuştur
- Genetik kolorektal kanserler %5 dir.

Polipozis sendromları

- Nadir genetik sendromlardırlar. Kişide kanser gelişme ihtimalini ileri derecede arttırırlar ve prekanseröz lezyon şeklinde tedavi edilirler
- Familyal 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, ürete veya renal pelvis kanseri)

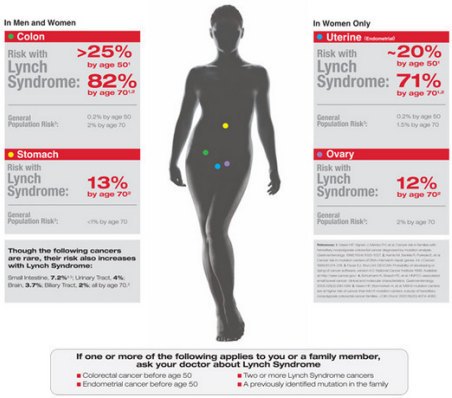
Bunlardan biri birinci-derecede yakını olmalı

En az 2 nesil etkilenmiş olmalı

En az biri 50 yaştan önce tanı almış olmalı

Familyal adenomatöz polipozis ekarte edilmeli

Tümörler patolojik olarak kanıtlanmış olmalı



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

Korunma

- Kişinin kolorektal kanser riskini azaltan faktörler:
- **Aspirin and diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):**
  - Bazı çalışmalarda kolorektal kanser ve polip öyküsü olanlarda Aspirin ve NSAİİ ile polip gelişme riskinin azaldığını göstermiştir. Ancak Aspirin almak GİS kanamasına yol açabilir ve düzenli kolonoskopik takibin yerini alamaz.
- **Diyet ve destekler:**
  - Meyva ve sebzeden zengin, kırmızı etten fakir beslenme kolorektal kanser riskini azaltabilir. Bazı çalışmalarda kalsiyum ve D vitamini desteği almanın da riski azaltabileceği gösterilmiştir.

TÜRKİYE'DE KANSER TARAMALARI

Meme Kanseri	• 40-69 yaş kadın • 2 yılda bir • Mamografi çekilmesi
Serviks Kanseri	• 30-65 yaş kadın • 5 yılda bir • HPV testi
Kolorektal Kanser	• 50-70 yaş kadın, erkek • 2 yılda bir • Gaitada gizli kan testi • Her 10 yılda bir kolonoskopi