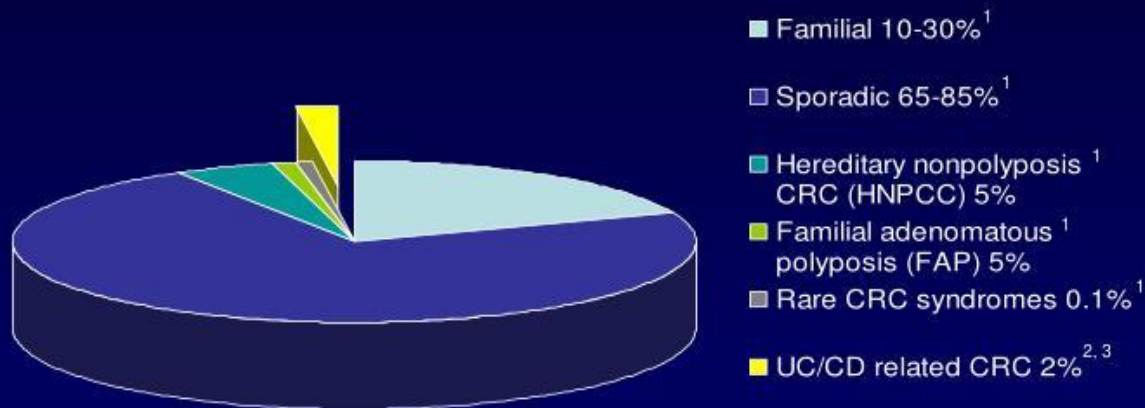


Kolon Poliplerinin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

(Özel hasta gruplarında tarama)

Dr Mehmet Bektaş

Susceptibility to colorectal cancer (CRC)



¹American Society of Clinical Oncology 1999; ²Choi 1994; ³Gyde 1982

KRK taraması ve surveyans için risk sınıflaması

✓ Ortalama risk

- ✓ KRK semptom ve bulguları yok.
- ✓ Aşağıdakilerden hiç biri yok

✓ Artmış risk

- ✓ 1. derece akrabada adenom / KRK varlığı veya ikinci derece akrabada KRK hikayesi varlığı
- ✓ Kendisinde KRK, adenom veya serrated poliplerin varlığı

✓ Yüksek risk

- ✓ İnflamatuvar barsak hastalığı (ÜK-CH)

✓ Çok yüksek risk

- ✓ Tanımlanmış veya şüpheli genetik sendromlar (FAP, HNPCC)

I. Artmış risk grubunda KRK taraması (Aile hikayesi: +)

• Birinci derece akrabada adenom / KRK $\geq$ 60 yaş • İki ikinci derece akrabada KRK	• Tarama 40 yaşında başlamalı • Tarama aralıkları bulgulara göre değişir.
■ İki veya daha fazla birinci derece akrabada her hangi bir yaşta KRK+	• Taramaya 40 yaşında başlanmalı • Her 5 yılda bir • Genç yaşta ise etkilenen yaştan 10 yıl önce başlanmalı

Kolonoskopide adenom saptanan bireylerin surveyansı

	Kolonoskopi
Düşük riskli adenom	5-10 yıl
Yüksek riskli adenomlar • 3-10 adenom<10 mm • ≥ 1 adenom≥ 10 mm • ≥ 1 adenom villöz karakterde • ≥ 1 adenom HGD	3 yıl
>10 adenom varlığı	<3 yıl
Piecemeal veya inkomplet rezeksiyon yapılan adenom	2-6 ay

1. surveyansda adenom saptanan bireyler

Baseline kolonoskopi bulgusu	1. Surveyans Kolonoskopi bulgusu	İkinci surveyans yılı
Düşük riskli adenom (DRA)	• YRA • DRA • Adenom yok	3 5 10
Yüksek riskli adenom (YRA)	• YRA • DRA • Adenom yok	3 5 5

Kolon kanseri nedeniyle opere olanlarda tarama

✓ İlk kolonoskopi ne zaman yapılmalı?

- ✓ Opere KRK (obstruksiyon -) + preoperatif total kolonoskopi yapılmış:
 - ✓ Postoperatif 1 yıl sonra
- ✓ Opere KRK (obstruksiyon +) + preoperatif total kolonoskopi yapılmamış.
 - ✓ Preoperatif BT kolonoğrafi
 - ✓ Post operatif 3-6 ay içinde

✓ Takip eden kolonoskopiler ne zaman yapılmalı?

- ✓ 4. yıl (3 yıl sonra)
- ✓ 9. yıl (5 yıl sonra)
- ✓ Takiben her 5 yılda bir

✓ Takip ne ile yapılmalı

- ✓ Kolonoskopi
- ✓ BT kolonoğrafi alternatif olabilir.

Rektum kanseri nedeniyle opere olanlarda tarama

- ✓ **Lokalize rektum kanseri nedeniyle opere+ Mezorektal eksizyon yapılmamış bireylerde:**
 - ✓ Transanal lokal eksizyon
 - ✓ Transanal endoskopik mikrocerrahi
 - ✓ Endoskopik submukozal diseksiyon
- ✓ **Neoadjuvant KRT almamış+ lokal ileri rektum kanseri olup mezeorektal eksizyon yapılanlar**
 - ✓ Lokal nüks oranı fazladır.
 - ✓ **Takip:**Sigmoidoskopi/EUS : 3-6 ayda bir ilk 2-3 yıl

Serrated lezyonlar (WHO sınıflaması)

- ✓ Hiperplastik polipler
- ✓ Sesil serrated adenom (polipler)
 - ✓ Displazi +
 - ✓ Displazi -
- ✓ Geleneksel (klasik) serrated adenom

- ✓ Geçmişte serrated lezyonlar malign potansiyeli olmayan hiperplastik polip kabul edilirdi.
- ✓ Günümüzde Serrated adenomlar sağ kolon kanserlerinin %20-30'unun öncüsüdür.

Natural History of Colorectal Cancer

Adenoma-Carcinoma Pathway



Serrated Polyp Pathway



*Formerly referred to as Sessile Serrated Adenoma/Polyp

Serrated lezyonların klinik özellikleri

	Şekil	Yerleşim yeri	Malign potansiyel
Hiperplastik	Flat, sesil	Sol kolon	Hayır
SSA-P	Flat, sesil	Sağ kolon	Evet
TSA (Klasik)	Sesil, saplı	Sol kolon	Evet

WHO kriterleri

(Serrated polipozis : Eski adıyla hiperplastik polipozis)

1.
 - Sigmoid kolon proksimalinde en az 5 hiperplastik/serrated polip saptanmalı.
 - En az 2 tanesi >1 cm olmalı
2.
 - Serrated polipozisli akrabası olan bir bireyde sigmoid kolon proksimalinde her hangi bir sayıda serrated poliplerin varlığı
3.
 - Tüm kolon boyunca yayılmış, her biri değişik boyutta >20 serrated polipler.

Surveillance of Patients with Serrated Polyps at Prior Colonoscopy

Hyperplastic polyps <10mm
in rectum or sigmoid



Rescreen in 10 years with
any screening option*

Hyperplastic polyp(s) $\leq$ 5mm
and proximal to sigmoid



Colonoscopy in 10 years
(weak evidence)*

Hyperplastic polyp(s) >5mm
and proximal to sigmoid



Colonoscopy in 5 years
(weak evidence)

Serrated polyp(s) <10mm
and no dysplasia



Colonoscopy in 5 years
(weak evidence)

Serrated polyp(s) $\geq$ 10mm or
with dysplasia



Colonoscopy in 3 years
(weak evidence)

Serrated polyposis/
Hyperplastic polyposis



Colonoscopy in 1 year

Yüksek riskli hastaların surveyansı (Ülseratif kolit- Crohn hastalığı)

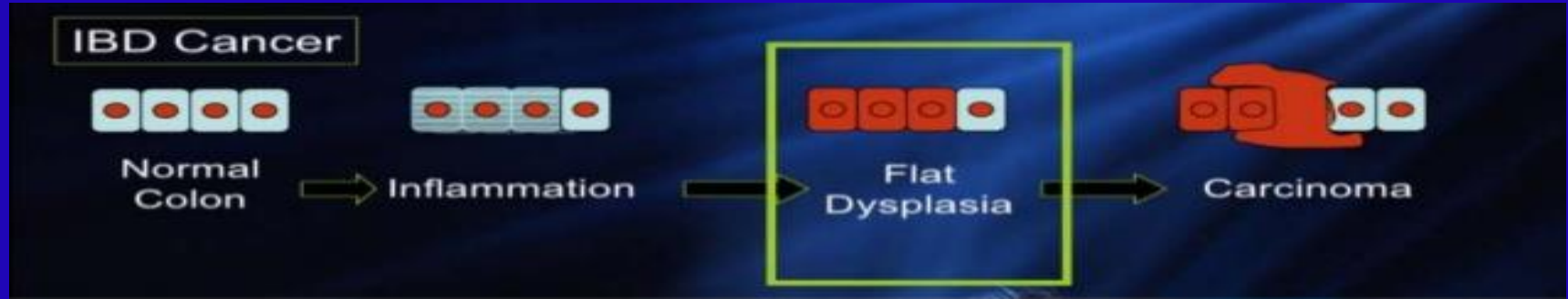
- ✓ KRK riski IBH tanısından 7 yıl sonra başlar ve lineer artış gösterir.
- ✓ ÜK hastalarında:
 - ✓ Popülasyona dayalı çalışmalarda: SIR=2.75 -2.3
 - ✓ Kohort çalışmalarda: 14 yıllık izlemde: SIR: 2.4 (%95 CI, 2.1 - 2.7)
 - ✓ KRK tanısı: %1.6
- ✓ ÜK+CH içeren popülasyon tabanlı kohort çalışmalarını içeren meta-analiz
 - ✓ KRK gelişimi:
 - ✓ 10. yılda: %1
 - ✓ 20. yılda: %2
 - ✓ Daha sonrasında: %5

İBH zemininde KRK gelişme oranlarındaki azalma nedeni nedir?

- ✓ Etkin anti-inflamatuvar tedavi
- ✓ Hasta uyumu
- ✓ Daha erken kolektomi yapılması
- ✓ Surveyans programlarının etkin uygulanması

IBH da KRK riskini artıran faktörler.

- ✓ Genç yaşta tanı konulması
- ✓ Hastalık süresinin uzun olması
- ✓ Hastalığın yaygınlığı
- ✓ İnflamasyonun şiddetli olması
- ✓ Darlıkların olması
- ✓ Psödopolipler
- ✓ Kolonun kısalması
- ✓ Aile öyküsü KRK varlığı (2-3 kat artırır).
- ✓ PSK (Risk:3.24 kat)



- ✓ IBD hastalarında KRK displazi üzerinden gelişir.
- ✓ Displazinin erken tespiti için birincil hedef Endoskopik surveyansdır.
- ✓ Bütün displaziler ikinci bir patolog tarafından değerlendirilir
- ✓ Displazi
 - ✓ **Random biyopsi:** Gözle görülen lezyon yok
 - ✓ **Gözle görülen lezyon +:** Polipoid, non-polipod

İBH da surveyans (takip)

Kolonoskopik tarama IBH da kimlere yapılmalı:

- ✓ **ÜK:** Rektum proksimalinin tutulması
- ✓ **CH:** Kolonun birden fazla segmentinin tutulması

	Ülseratif kolit için tarama önerisi
AGA	✓ Pankolit: 8 yıl ✓ Sol Kolon: 15 yıl
ACG	✓ Hastalık yaşı: 8-10 yıl olan hastalar
ASGE	✓ Pankolitli hastalarda: >8 yıl ✓ Sol kolon>15 yıl ✓ Proktit: İzleme gerek yok
ECCO	✓ Hastalık başlangıcından 6-8 yıl sonra ilk kolonoskopi ile KRK risk profili ortaya konmalı

Kolonoskopik takip hangi sistem ile olmalı?

	Öneri
• Standart kolonoskop +Beyaz ışık	• HD kolonoskop
• Standart kolonoskopi +beyaz ışık	• Kromoendoskopi
• HD kolonoskopi + beyaz ışık kolonoskopi	• Kromoendoskopi
• Standart kolonoskopi + beyaz ışık/ HD+ beyaz ışık / Kromoendoskopi	• NBI (dar bant görüntüleme) önerilmemekte.

Displazi tespiti

- ✓ **Random Biyopsi :Standart kolonoskopiler ile beyaz ışık inceleme**
 - ✓ Tüm kolonda 10 cm aralıklar ile 4 kadrandan
 - ✓ En az 33 biyopsi alınmalı
- ✓ ECCO (2013):
 - ✓ Random biyosi:
 - ✓ Çok zaman alıcı
 - ✓ Tanısal değeri düşük
 - ✓ Yüksek çözünürlüklü sistemler (HD) kullanılmalı

Yüksek Çözünürlüklü Endoskopi

- ✓ HD sistemler: >1 milyondan piksel
 - ✓ Mukozal yüzeyde ince değişiklikleri gösterebilir.
- ✓ Retrospektif bir kohort çalışması: SD vs HD sistemlerin displazi tespit oranı karşılaştırılmış.
 - ✓ Displazi:
 - ✓ SD grup : 8/160 (11 displastik lezyon: 6'sı hedef bx)
 - ✓ HD grup: 24/ 209 (32 displazik lezyon: 27 hedef lezyon)
- ✓ **HD sistemlerle surveyans:**
 - ✓ **Görülen lezyondan biyopsi** > Normal mukozadan biyopsi

Kromo-endoskopi

Mukozal düzensizlik alanları ortaya konur.
Şüpheli lezyonların sınırları belirgin hale gelir

– **İndigo karmine :**

- %0.03-0.5
- Non-vital, absorbe edilmez
- DNA hasarı yapmaz
- Tümör alanı boya tutmaz

– **Metilen mavisi:**

- %0.1
- Vital, absorbe edilir
- DNA hasarı yapar
- Boyamadan sonra 1 dakika beklenir.
- Tümör alanı boyanır

SCENİC çalışması

- KE ile 1. 8 kat daha fazla displazi tanısı konulmuş.
- Displazi tanısı konulan lezyon sayısı artmış.
- %6'lık artımla hasta verimi sağlanmış.

İleri Endoskopik Görüntüleme Teknikleri

✓ Tam spektrumlu endoskopi (FUSE):

- ✓ 3 lens mevcut (kolonoskop ucunun önü, sağ ve solu)
- ✓ 330° panoramik görüş
- ✓ Yan duvarları, kör noktaları ve arkasındaki kıvrımları daha iyi gösterir.
- ✓ İBH olamayan adenom kaçırma olasılığını %41'den %7'ye düşürmüştür.
- ✓ İBH çalışmasında, displazik lezyonların sayısı artmış.
- ✓ Displastik lezyon kaçırma standart beyaz ışıpta: %71.4', FUSE de %25.

İleri Endoskopik Görüntüleme Teknikleri

- ✓ **Endositoskopi:**

- ✓ Histoloji ile uyum %100

- ✓ **Floresans ve Otofloresans Endoskopi**

- ✓ **Konfokal laser endomikroskopi:**

- ✓ KLE ve histopatolojik değerlendirme arasındaki uyum $\kappa=0.91$
- ✓ Doğruluk oranı %97'dir.

Displazi

Görülebilir

Endoskopik çıkartılabilir

Çıkartılamaz

Görülemez

3 ay içinde kolonoskopi (HD+KE)

Görülemez displazi (+)

LGD

HGD

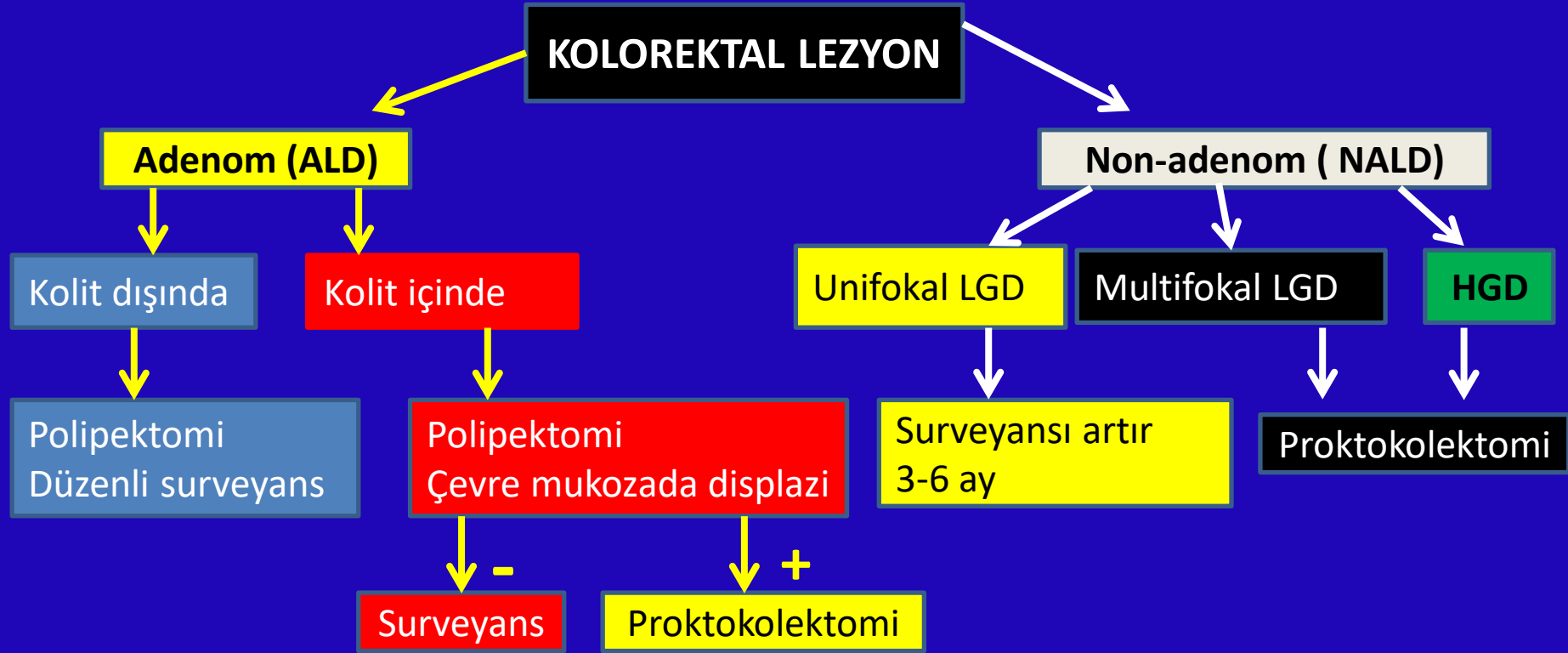
Proktokolektomi

Yakın izlem
6-12 ay içinde kolonoskopi
(HD+KE)

Proktokolektomi

Tam eksizyon
Kolonda başka alanlarda displazi (-)
Hasta bilgilendirilir

3 ay sonra kolonoskopi
Yıllık izlem



Çok yüksek risk grubunda takip

- Aile öyküsü + veya şüpheli olma hastada:
 - FAP
 - HNPC (Lynch sendromu)
 - Diğer sendromların varlığı

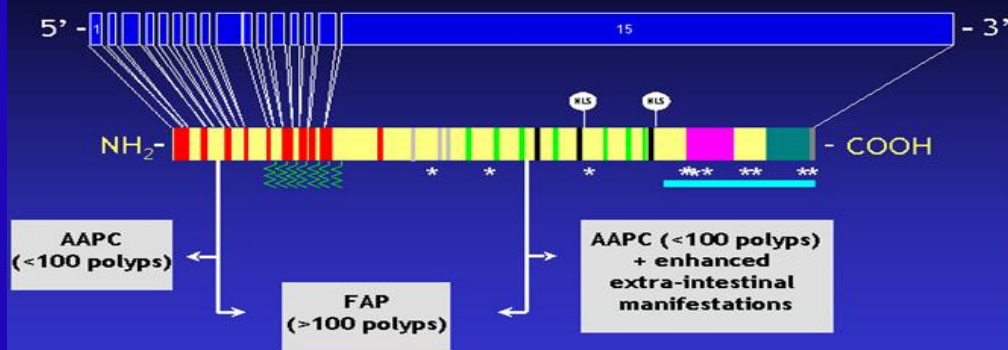
- ✓ Genetik /genetik test öneriliyor.
- ✓ Aile sorgulaması (Pedigri çıkartılmalı)
- ✓ Test: 10. yaştan sonra öneriliyor.

FAP

- ✓ Bütün KRK içinde oran: <%1
- ✓ Otozomal dominant
- ✓ Yüzlerce adenom, 2. dekattan sonra görülür.
- ✓ %100 KRK gelişir > 40 yaş
- ✓ Duodenum kanserleri sık
- ✓ Desmoid tümör
- ✓ APC gen mutasyonu
- ✓ Tarama: Sigmoidoskopi/kolonoskopi
- ✓ Ticari genetik test mevcut.



Genotype - Phenotype Correlations at the APC gene in FAP



Familial Adenomatous Polyposis

APC Gene



FAP taraması

- ✓ Kolonoskopi 10 yaşında başlamalı 1-2 yılda bir yapılmalı.
- ✓ Polipler kontrol altına alınamıyor:
 - ✓ Proflaktik kolektomi
 - ✓ Kalan rektum/ ileal pouch 2 yıl boyunca 6 ayda bir değerlendirilmelidir.
- ✓ A-FAP'de tarama daha geç yapılabilir.

Üst Gastrointestinal sistem polipleri

- ✓ Mide de fundik gland polipleri
 - ✓ Displazi gelişebilir, nadiren kanserleşebilir.
- ✓ **Duodenal adenomlar**
 - ✓ Papilla kanserleri yaygındır.
 - ✓ Papilla dışı kanserlerini Spigelman skoru predikte eder.

Modifiye Spigelman skoru

	Puan		
	1	2	3
Polip sayısı	1-4	5-20	>20
Polip boyutu (mm)	1-4	5-10	>10
Histoloji	Tübüler	Tübülovillöz	Vilöz
Displazi tipi	LGD		HGD

Stage 0: Polip yok

Stage 1: 1-4 puan

Stage 2: 5-6 puan

Stage 3: 7-8 puan

Stage 4: 9-12 puan

MUTYH- ilişkili polipozis : MAP

- ✓ Otozomal resesif
- ✓ MUTYH oksidatif DNA hasarına karşı korur.
- ✓ Fenotipi FAP'a benzer özellikle AAPC (adenom artar).
 - ✓ Fakat serrated poliplerde artar.
- ✓ Duodenal polipozis var.

Tarama:

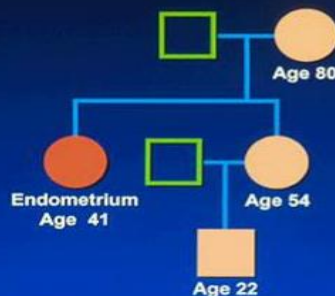
- ✓ **Kolonoskopi:** 25 yaşından itibaren: 2-3 yılda bir
- ✓ **Üst GİS endoskopisi:** 25 yaşından itibaren: 1-3 yılda bir

Lynch Sendromu

(Hereditär non-polipozis kolorektal kanser)

- ✓ Bütün KRK'lerin %2-5
- ✓ Mismatch repair genlerinde mutasyon +:
 - ✓ MLH1,MSH2,MSH6,PMS1
- ✓ Otozomal dominant
- ✓ Genç yaşta kanser gelişir.
- ✓ Kanser sağa kaymıştır.
- ✓ Diğer organ kanserleri sık
 - ✓ Endometriyum, ince barsak, renal pelvis, üreter
- ✓ Microsatellite instability (MSI)
- ✓ Tarama: Kolonoskopi
- ✓ Ticari genetik test mevcut.

Amsterdam Criteria



- Three or more CRC
- Two or more generations
- One case a 1^o relative of the other two
- One affected age by 50
- FAP excluded



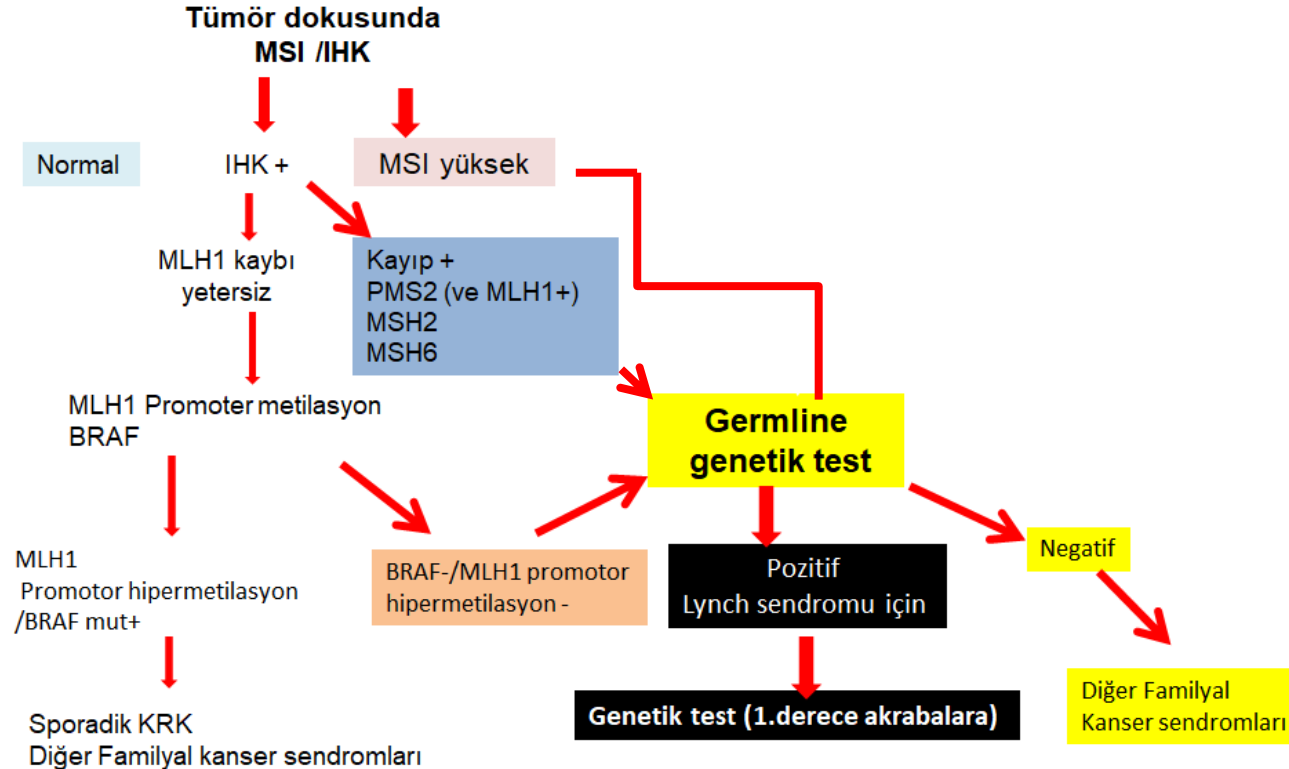
Revised Bethesda Guidelines

- CRC in patient < 50 y
- Synchronous, metachronous or other LS tumor
- CRC in patient < 60y with MSI-H
- CRC with ≥ 1 FDR with LS tumor with ≥ 1 diagnosed at age < 50 y
- CRC and ≥ 2 FDR or SDR with LS tumor regardless of age

Table 7. Sensitivity and Specificity for Lynch Syndrome Utilizing Different Strategies

Criteria	Sensitivity (range)	Specificity (range)
Clinical		
Amsterdam II criteria	0.22 (0.13–0.67)	0.98 (0.97–1.0)
Revised Bethesda Guidelines	0.82 (0.78–0.91)	0.77 (0.75–0.79)
Models		
MMRpredict	0.69 (0.68–0.75)	0.90 (0.86–0.94)
MMRPro	0.89 (0.60–1.0)	0.85 (0.60–1.0)
PREMM _{1,2,6}	0.90 (0.60–1.0)	0.67 (0.60–1.0)
Tumor testing		
MSI	0.85 (0.75–0.93)	0.90 (0.87–0.93)
IHC	0.83 (0.75–0.89)	0.89 (0.68–0.95)

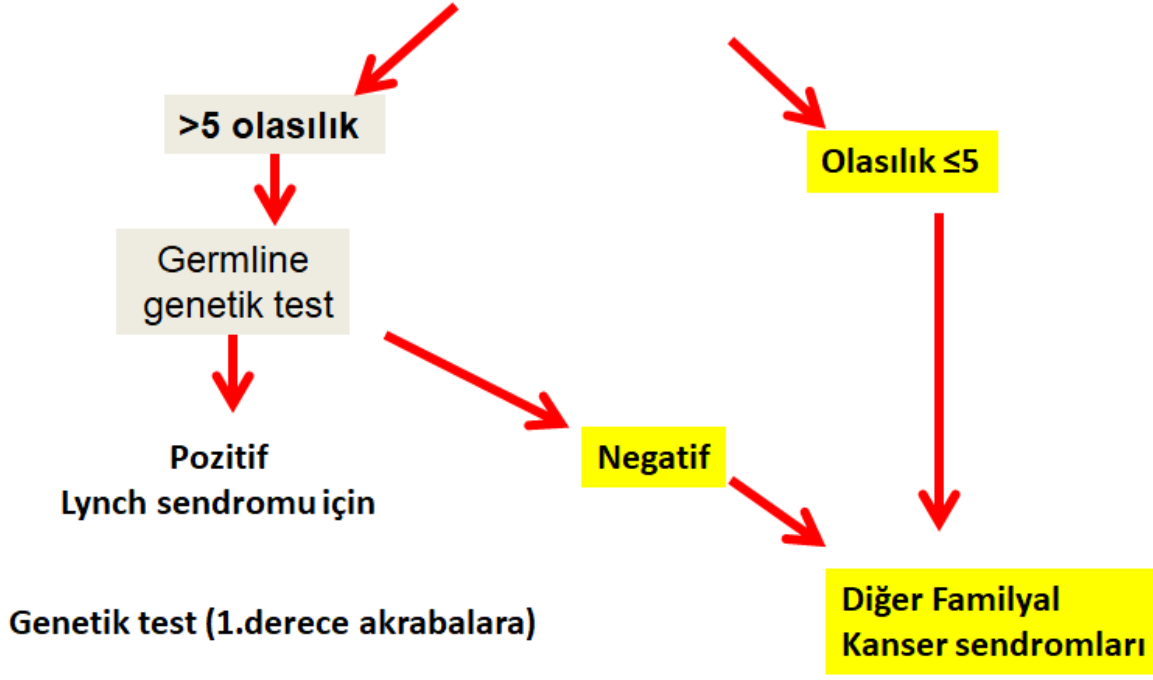
Yeni tanı KRK



Aile hikayesi Lynch sendromunu destekliyor

- Ailede kanser yok
- Aile de Lynch mut hikayesi yok.
- Tümör dokusunda yok

Prediktif (tahmine dayalı)model



Lynch sendromlu bireylerin taranması

	Başlangıç yaşı	Aralık
Kolonoskopi	• 20-25 • Ailede <25 yaş KRK+: görülme yaşından 3-4 yıl önce başlanmalı • MSH6:+: 30 yaş • PMS2: 35 yaş • MMR mut: + kişilere	1-2 yılda bir Yıllık
Pelvik /Endometrium ca	• 30	Yıllık
Transvajinal USG	• 30-35	Yıllık
Endoskopi+ antrum bx	• 30-35	2-3 yılda bir
İdrar tetkiki	• 30-35	Yıllık