Kalıtsal Kolorektal Kanser ve Polipozis Sendromları

Hereditary Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes

ARAS EMRE CANDA, CEM TERZİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal Cerrahi Birimi, İZMİR

ÖZET

Genetik alanındaki gelişmeler günümüzde kalıtsal kolorektal kanser ve polipozis sendromlarının patogenezine yeni bilgiler eklemiştir. Bu çalışmada kalıtsal kolorektal kanserler ve polipozis sendromlarının güncel genetik patogenezi, klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal kolorektal kanser, Polipozis sendromları, Kemoprevansiasyon

ABSTRACT

Improvements in genetics contribute valuable information on the pathogenesis of hereditary colorectal cancer and polyposis syndromes. Current genetic pathogenesis, clinical manifestations and treatments of hereditary colorectal cancer and polyposis syndromes are summarized in this article.

Key words: Hereditary colorectal cancer, Polyposis syndromes, Chemopreventiation

Kolorektal kanser (KRK) genetiği alanındaki çalışmalar günümüzde ivme kazanmıştır. 2007 yılı için "kolorektal kanser genetiği" ile ilgili PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/) taraması yapıldığında yaklaşık 1000 adet makale yayınlanmış olduğu bulunmuştur. Adenomdan kansere geçiş "kolorektal karsinogenez" içlerinde başlıca tanımlanmış "adenomatous polyposis coli" (APC) gen aktivasyonu, K-ras onkogen aktivasyonu, p53 mutasyonu, kromozom instabilitesi, mikrosatellit instabilitesi gibi birçok genetik değişiklik sonucu olmaktadır.[1-4] Kalıtsal kolorektal kanserler içerisinde "Familial" adenomatöz polipozis (FAP) sendromu ve "Herediter non-polipozis colorectal cancer" (HNPCC) sendromu olmak üzere iki ana grup vardır. Her ikisi de ebeveynden çocuğa geçer; FAP sendromunda adenomatöz polipozis "coli" (APC) geninde, HNPCC sendromunda ise DNA "mismatch repair" genlerinde germline mutasyonu vardır. Kalıtsal kolorektal kanser sendromları ile ilişkili genler Tablo 1'de özetlenmiştir. Kolorektal kanseri ya da adenomatöz polipleri olan olguların yaklaşık %20'sinin 1. derece akrabalarında da benzer hastalık görülmesine karşın genetik değişiklik olguların %5'inden azında tanımlanabilmektedir.[5]

HEREDİTER NONPOLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER (HNPCC) (LYNCH SENDROMU)

HNPCC, tüm KRK olgularının %2-7'sini oluşturur.[6,7] Kalıtsal KRK'lerin en sık tipidir. Lynch tarafından "Kanser Ailesi Sendromu" olarak tanımlanmıştır.[8] Hastalık otozomal dominant kalıtımla aktarılır. DNA "mismatch repair" (MMR) genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MLH3 ve MSH3) mutasyon sonucu oluşur.[9,10] Olguların %90'ında MLH1 ve MSH2 gen mutasyonu izlenir.

Hastalık erken yaşta KRK görülmesi ile karakterizedir. Ortalama KRK görülme yaşı 44'tür. Yaşam boyu KRK görülme riski yaklaşık %50-80'dir.[11-13] Olguların %60-70'inde KRK proksimal kolon yerleşimlidir. Hastalığa

Prof. Dr. Cem Terzi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İnciraltı / İZMİR, 35340

Kolon Rektum Hast. Derg. 2008: 53-62

© TKRCD 2008

Tablo 1. Kalıtsal kolorektal kanser sendromları ve tanımlanmış ilişkili genler.

Sendrom	İlişkili gen	Kalıtım tipi
HNPCC	MLH1 ve MLH 2 (%90)	OD
	MSH6 (%10)	
	PM1, PMS2, MLH3, MSH3	
Poliple birlikte seyreden kolorektal kanserler		
Adenomatöz poliplerle seyredenler		
FAP	APC (>%90), MYH (%8)	OD, OR
Gardner send.	APC	
Turcot send.	APC, MLH1, MSH2, PMS2	
AAPC	MYH	
Hamartomatöz poliplerle seyredenler		
Peutz-Jeghers send.	LKB1/ STK11	OD
Juvenil polipozis send.	SMAD4, BMPR1A, PTEN	OD
Cowden send.	PTEN	
Ruvalcaba-Myhre-Smith send.	PTEN	

HNPCC, Herediter non-polipozis colorectal cancer; FAP, "Familial" adenomatöz polipozis; AAPC, Attenue adenomatöz polipozis koli; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif.

benign ve malign kolon dışı tümörler (over, üreter, renal pelvis, endometrium, mide, ince barsak) eşlik edebilir.[14] Endometrium kanseri görülme riski %50-60, diğer organ kanserlerinin görülme riski %15'tir.[13,15] Senkron ve metakron KRK sık görülür.[16]

Günümüzde HNPCC tanısında yaygın olarak Amsterdam ve Bethesda kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).[17-19] Genetik danışmanlığa ve genetik testlere 18-25 yaşlar arasında başlanmalıdır. Klinik tanı kriterlerini karşılayan hastalarda HNPCC tanısını doğrulamak için moleküler testler yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılabilecek en uygun tesler "mikrosatellit instabilite" testi (MSİ) ve tümörün immunohistokimyasal incelemesi sonrası MSH2/MLH1 "germline" testidir. Mutasyonun belirlenmesinden sonra risk altındaki akrabalara onamları alındıktan sonra belirlenen mutasyona yönelik tarama yapılmalıdır. Genetik mutasyon saptanamayan ancak klinik tanı kriterlerini karşılayan bireyler HNPCC için yüksek riskli olarak kabul edilmeli ve izlem protokolüne dahil edilmelidirler.[20] MMR gen mutasyonu olan kişilerde taramaya 20-25 yaşlar arasında başlanmalı ve her 1-3 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.[21] Endometrium kanseri HNPCC olgularında görülen 2. en sık kanserdir.[15] Bu nedenle 30-35'li yaşlardan itibaren başlanarak 1-2 yıl ara ile transvajinal ultrason ya da endometrium aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.[22] Diğer tüm olası kolon dışı tümörlerin hepsinin taranması pratikte olası değildir; bu amaçla semptomlara yönelik incelemeler yardımcı olmaktadır.

Kemoprevansiyon ve Tedavi

Kemoprevansiyonda NSAİD kullanımı konusunda birçok çalışma vardır; bu konu FAP bölümünde daha detaylı olarak anlatılmıştır.

HNPCC'li olgularda yaşam boyu KRK görülme riskinin %80 olması, olguların %45'inde metakron tümör görülmesi, adenom – karsinom dönüşüm hızının artmış olması profilaktik kolektomi yapılmasını haklı kılmaktadır.[23-26] Genotip olarak ya da Tablo 2'deki kriterler göre HNPCC tanısı konmuş hastalarda, kolon kanseri gelişmiş hastalarda ya da birden fazla ileri adenomu olanlarda profilaktik total kolektomi + ileorektal anastomoz ya da segmenter kolektomi ve yıllık kolonoskopik izlem yapılmalıdır.[11,27,28]

HNPCC'li hastalarda herhangi bir nedenle karın cerrahisi uygulandığında ya da ailesini tamamlamış, başka çocuk istemeyen hastalarda profilaktik histerektomi yapılabilir.[29] Over kanseri görülme oranı %9'lara ulaştığı için bu olgulara bilateral salpingo-ooferektomi de eklenmelidir.[30,31]

© TKRCD 2008

KALITIMLA GEÇEN POLİPOZİS SENDROMLARI

Kalıtımla geçen polipozis sendromları poliplerin histolojik özelliklerine göre adenomatöz ve hamartomatöz polipozis sendromları olarak iki gruba ayrılırlar.

I. Adenomatöz poliplerle seyredenler

Familial adenomatöz polipozis (FAP)

Olguların %90'ında FAP gelişimi 5. kromozomun uzun kolundaki[21-22] bölgede yerleşen, bir tümör supresör gen olan APC geni mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir.[32,33] Günümüzde APC geninde 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. APC gen mutasyonu otozomal dominant FAP oluşumuna neden olmaktadır. APC gen mutasyonu olguların yaklaşık %20-30'unda "de nova" olarak da oluşabilmektedir.[34] Olguların yaklaşık %8'inde ise MYH geni mutasyonu FAP gelişimine (otozomal resesif FAP) neden olmaktadır.[25] APC mutasyonunun tipine göre hastalığın seyri değişkenlik göstermektedir. Örneğin 1309. kodon mutasyonu olan olguların hemen tümünde kanser gelişimi gözlenirken,[35-37] 3 ve 4 numaralı kodonlardaki mutasyon atenue FAP ile ilişkili

Tablo 2. HNPCC tanısında yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri.

Amsterdam I kriterleri[17]	1. ≥3 KRK'lı akraba 2. Bunlardan birisi 1. derece akraba 3. 50 yaştan önce ≥1 aile ferdinde KRK gelişmesi 4. ≥2 nesilde kanser görülmesi 5. FAP dışlanmalı
Amsterdam II kriterleri[18]	1. ≥3 HNPCC ilişkili kanseri (KRK, endometrium, ince barsak, üreter ya da renal pelvis) olan akraba 2. Bunlardan birisi 1. derece akraba 3. 50 yaştan önce ≥1 aile ferdinde KRK gelişmesi 4. ≥2 nesilde kanser görülmesi 5. FAP dışlanmalı
Bethesda kriterleri[19]	1. <50 yaş KRK 2. Yaştan bağımsız senkron ya da metaron KRK ya da HNPCC ile ilişkili kanser görülmesi 3. <60 yaş, HNPCC ile ilişkili karakteristik patolojik özellikleri olan KRK* 4. HNPCC ile ilişkili tümörü olan ≥1 birinci derece akrabasında (birisi <50 yaş tanı almış) KRK 5. HNPCC ile ilişkili tümörü olan ≥2 birinci ya da ikinci derece akrabasında (yaştan bağımsız) KRK

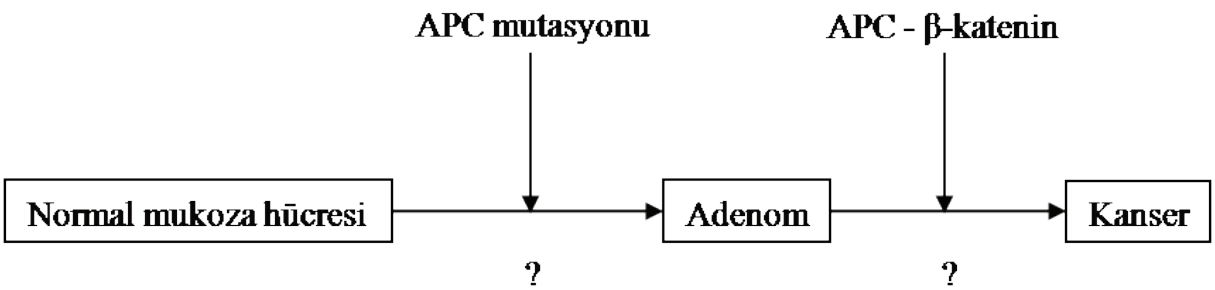
KRK; kolorektal kanser; HNPCC, Herediter non-polipozis colorectal cancer; FAP, "Familial" adenomatöz polipozis.

*tümörü infiltre eden lenfositler, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinöz/taşlı yüzük hücreli diferansiasyon, medüller büyüme paterni.

© TKRCD 2008

olduğu[9-15] exon mutasyonunun ise "congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE)" ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[38]

APC gen mutasyonu sonucu kript epiteline enterosit migrasyonu uyarılmaktadır; bu da polip gelişimine neden olmaktadır. APC ile β-katenin birleşmesi ile oluşan kompleksin ise tümör gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).[39-41] Sıklıkla sayıları 100 ile 1000 arasında değişen polipler izlenir (Resim 1). Polipler makroskopik olarak saplı ya da sapsız olabilecekleri gibi polip histolojisi tübüler, villöz ya da tübülovillöz olabilmektedir. Tüm kolorektal kanserlerin %1'inden azı FAP zemininde gelişmektedir.[42] Adenomatöz polipler sıklıkla çocukluk ya da adolesan döneminde oluşurlar (polipler konjenital değildir); tedavi edilmediğinde erken erişkin dönemde polipte kanser gelişimi başlar (medyan yaş 36'dır); bu sporadik kolorektal kanser görülme yaşına göre çok daha erkendir (Resim 2).[43] Olguların hemen tümünde başka bir nedenle ölüm olmadığında ya da profilaktik kolektomi uygulanmadığında kanser gelişir.[44] Senkron ve metakron kanser gelişimine sık rastlanır. Hastalığın atenue formunda polip sayısı 100'ün altındadır (genel olarak kabul görmüş alt sınır 20 poliptir).[45] Bu formda polipler morfolojik olarak daha kısa ve düzdürler, polipte kanser gelişimi daha ileri yaşlarda olmaktadır (genellikle 50'li yaşlarda).[46, 47]



Şekil 1. Adenomatous polyposis coli" (APC) mutasyonu ve adenom ve adenomdan kolorektal kanser gelişimi.APC, "adenomatous polyposis coli".

Polip sayısı >1000 ve <1000 olan olgular karşılaştırıldığında kanser riski ilk grupta diğerine göre 2 kat daha fazla olarak bulunmuştur.[48]

Tümör gelişimi dışında hastalarda diare, gastrointestinal kanama, karın ağrısı gibi semptomlar görülebilir; ancak, hastalar genellikle asemptomatiktirler. Ekstraintestinal tutulum şekilleri arasında mide, duodenum, ince barsak polipleri, CHRPE, kemik ve diş bozuklukları, deri değişiklikleri sıralanabilir. FAP'lı hastalarda kolorektal polip ve kanserlere ek olarak kolon dışı tümör gelişimi de izlenebilir. Beyin, tiroid, üst gastrointestinal sistem, hepatobiliyer sistem tümörleri ve dezmoid tümörler FAP'lı olgularda kliniği eşlik edebilir.

FAP Fenotipik Varyantları

Atenue FAP: MYH geni mutasyonu sonucu oluşan, sayıları 15 ile 100 arasında değişen poliplerle karakterize FAP'ın hafif türüdür. Polipler sıklıkla 3. dekadda olu-



Resim 1. "Familial" adenomatöz polipozis olgusu; çok sayıda değişik boyutlarda polip izlenmekte.



Resim 2. "Familial" adenomatöz polipozis zemininde gelişmiş kolorektal kanser.

© TKRCD 2008

şurlar. Polipler daha çok kolonun proksimal kısımlarında görülürler. Kolon tümörü gelişme riski çok yüksektir ancak FAP'tan farklı olarak %100 değildir.[49]

Turcot sendromu: Kolon adenomatöz polipleri ile birlikte santral sinir sistemi tümörlerinin görüldüğü bir sendromdur.[50] "Mismatch repair" genlerinde (MMR) ya da APC geninde mutasyon sonucu oluşur. Sık eşlik eden santral sinir sistemi tümörleri gliom ve medulloblastomdur. FAP'lı hastalarda medulloblastom görülme oranı normal populasyona göre 92 kat artmıştır.[51]

Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi: FAP'ın fenotipik varyantıdır. Oftalmoskopla yapılan fundus bakısında retinada düzgün sınırlı, oval, pigmente lezyonlar izlenir. Lezyonlar bilateral ve multipl olabilirler. Hastalığa APC geni distal 9-15. exon mutasyonunun neden olduğu gösterilmiştir.[38] CHRPE, FAP ve Gardner sendromu taramasında klinik bir yöntem olarak kullanılabilmektedir.[38]

Gardner sendromu: Çok sayıda kolon yerleşimli adenomlar, kafatası ve mandibula yerleşimli ostemomlar, multiple epidermal kistler ile karakterize bir sendromdur.[52,53] Ayrıca normalden fazla sayıda diş olması, diş eti kistleri, fibromatozis, osteomatozis, dezmoid tümörler ve CHRPE'inin de sendroma eşlik edebileceği Gardner tarafından daha sonra bildirilmiştir.[54] Dezmoid tümörler vücudun herhangi bir yerindeki fibroblastlardan gelişebilen fibröz tümörlerdir. Sıklıkla büyük boyutlara ulaşırlar ve sınırlarında çevre yapılara lokal invazyon izlenir. Metastaz yapma potansiyelleri olmamasına karşın lokal invaziv özellikleri önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.[55,56]

APC mutasyonu için genetik test

FAP tanısı alan bir hastada APC mutasyonu ve tipinin belirlenmesi, hem diğer aile bireylerinin taranmasını, hem de farklı APC mutasyonları sonucu oluşabilecek olası fenotipik lezyonların tanınmasını kolaylaştırmaktadır.[57]

Genetik test için genel olarak kabul gören endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır:

1. FAP olguları
2. Birinci derece akrabasında FAP olanlar
3. Birinci derece akrabasında tanımlanmış APC mutasyonu olanlar
4. 20'nin üzerinde kolorektal adenomu olanlar
5. Multiple adenomu olan, ailede FAP öyküsü olmayan ancak kolorektal kanser öyküsü olanlar

Genetik test öncesi hastalara testin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları hakkında bilgi verilmeli, testin bazı olgularda herhangi bir bilgi sağlayamayacağı anlatılmalı ve çıkan sonuçların hastada oluşturabileceği psikososyal stres göz önünde bulundurulmalı ve hastadan aydınlatılmış onam alınmalıdır.[58] Genetik inceleme direkt mutasyon saptanmasını, "linkage" test ya da "truncated" protein aranmasını içerir. "Linkage" testinde APC genine karşı oluşan DNA bağlantısı araştırılmaktadır. "Truncated" protein APC mutasyonu sonucu oluşan "stop" kodonlar nedeniyle oluşan anormal proteindir. Bunu saptanması APC mutasyonunun dolaylı göstergesidir.

Pozitif aile öyküsü olan olgularda hastada ve ailesinde kalıtsal gen mutasyonunun saptanması için genetik test yapılmalı ve tam bir pedigri çıkartılmalıdır. Ayrıca 100'den fazla adenomatöz polibi olan olgularda, tanı almamış risk altındaki aile bireylerinde, FAP'ın ekstrakolonik tutulumu olan olgularda, genetik test yapılma endikasyonu vardır.[59]

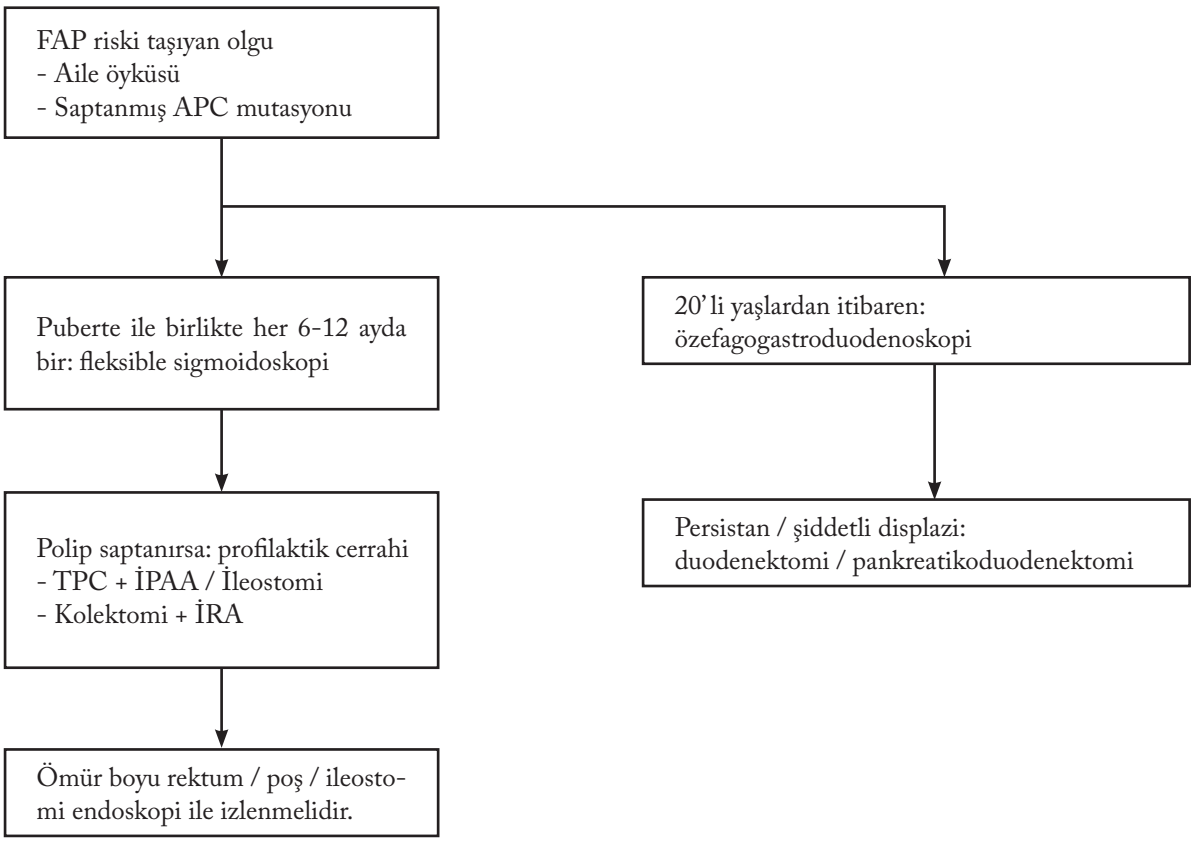
Tarama

Erken tanı ve tarama FAP'lı hastalara yaklaşımda en önemli aşamadır. Taramaya risk altındaki aile bireylerinde puberte döneminde başlanmalı ve 6 ayda bir ya da yıllık genetik test (APC mutasyonu aranması) ya da fleksibel sigmoidoskopi ile yapılmalıdır. Polip saptanmayan olgularda 35 yaşından sonra tarama aralıkları 3 yıla çıkarılabilir.[60] Üst gastrointestinal sistemin taranması tanı anında ya da en geç 25 yaşında; daha sonraki dönemlerde kolon değerlendirilirken yapılmalıdır. Tarama ile pozitif genotip saptanan olgularda ya da sigmoidoskopide adenomatöz polip saptanan olgularda tam kolonoskopi yapılarak hastalığın yayılımı değerlendirilmelidir. FAP riski taşıyan olgulardaki tanısal algoritma ve izlem Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tedavi

a. İlaçla tedavi ve kemoprevansiyon: FAP'lı olgularda bazı nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlarla (NSAİD) polip sayısında ve boyutunda gerileme sağlanabilmiştir.[61-64] Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar sulindac, celecoxib ve bir sulindac metaboliti olan exisulind'dir. Bu ilaçların FAP'lı olgularda adenom sayısında ve boyutunda azalmaya neden oldukları gösterilmiştir.[65-71] Kemoprevansiyonda sulindac'ın FAP'lı olgularda adenom gelişimini engellemediği prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.[72] Ancak diğer bir plasebo kontrollü çalışmada sulindac'ın β-katenin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.[73] Uzun dönem NSAİD kullanımı yan etkileri nedeniyle tedaviye

© TKRCD 2008



Şekil 2. "Familial" adenomatöz polipozis riski taşıyan olgularda tanısal algoritma ve izlem.
FAP, "Familial" adenomatöz polipozis; APC, "adenomatous polyposis coli"; TPC, total proktokolektomi; İPAA, ileal poş anal anastomoz; İRA, ileorektal anastomoz.

uyum sorunu oluşturmaktadır. İleal poş ya da ileorektal anastomuzu olan hastalarda polip yükünü azaltmak için kemoprevansiyonda kullanılan ajanların kullanılabileceğini savunan otörler vardır.[11] Kemprevansiyonda önemi araştırılan diğer bir grup ilaç statinlerdir (HMG CoA-Redüktaz inhibitörleri). Poynter ve ark.[74] yaptıkları çalışmalarında 5 yıl süreyle statin kullananlarda, kullanmayanlara göre KRK görülme riskinde %50'nin üzerinde azalma olduğunu (OR=0.49 %95 CI, 0.38-0.62; p<0.0001) göstermişlerdir.

b. Cerrahi tedavi: FAP'lı olguların tümünde profilaktik kolektomi yapılmalıdır. Cerrahi zamanlama polip sayısı, adenom sayısı, displazi varlığı, poliplerin boyutu ve semptomlara göre planlanır. Hafif – orta şiddette polipozisi olan ve diğer risk faktörleri içermeyen olgularda (düşük kanser riski) cerrahi ergenlik döneminin ortalarında, yaz tatili sırasında yapılabilir. Şiddetli polipozis, displazi, 5 mm'den büyük polip varlığında ve semptomatik olgularda tanı sonrası zaman kaybedilmeden cerrahi yapılmalıdır.[11] Cerrahi tedavi seçenekleri arasında total proktokolektomi ve kalıcı kolostomi / ileal poş anal anastomoz (İPAA), total abdominal kolektomi ve ileorektal anastomoz yer alır. Günümüzde total proktokolektomi ve kalıcı kolostomi ender olarak uygulanmaktadır. Sfinkter kompleksini de tutmuş rektum tümörü olan olgularda, İPAA'un teknik olarak uygulanamayacağı olgularda tercih edilmektedir. İleorektal anastomoz ya da İPAA seçiminde işlevsel sonuçlar (yaşam kalitesi) ve rektumun yerinde bırakılması sonucu göze alınan rektum kanseri gelişme riski belirleyicidir. İleorektal anastomoz uygulanan olgularda 10. ve 25. yıllarda rektum kanseri gelişme riski sırasıyla %4-8 ve %26-30'dur.[75,76] Her iki yöntemden sonra geride kalan rektumun ya da poşun endoskopik olarak 6 ay – 1 yıllık aralarla izlenmesi gerekmektedir.

"American Society of Colon and Rectal Surgeons" (ASCRS) tarafından kurulan bir komite FAP tedavisi konusunda kanıta dayalı tıp ışığı altında literatürdeki makale sonuçları değerlendirilerek bazı öneriler yayınlamıştır:[77]

© TKRCD 2008

1. Tedavide hastalığın doğal seyri, ekstrakolonik tutulum özellikleri, ve tedaviye uyum göz önünde bulundurulmalıdır (kanıt değeri III)
2. Profilaktik kolektomi ya da proktokolektomi rutin tedavi seçeneğidir. Ameliyatın tip ve zamanlaması planlanırken polipozisin derecesi, genotip, yaş, ve hastaya ait klinik ve sosyal özellikler göz önünde bulundurulmalıdır (kanıt değeri III).
3. Rektum (ileorektal anastomoz uygulananlarda), poş (İPAA uygulananlarda) ve ilostominin (total proktokolektomi uygulananlarda) ömür boyu kanser gelişimi yönünden izleme alınması gerekmektedir (kanıt değeri III).
4. Kolorektal polipozisin primer tedavisinde kemoprevansiasyonun kullanılması hakkında yeterli kanıt yoktur ve önerilmemektedir (kanıt değeri I-II).
5. Duodenal adenomların tedavisi adenomun boyutuna ve şiddetli displazi olup olmamasına göre planlanmalıdır. Hafif-orta displazi içeren küçük tubüler adenomlarda izlem önerilmekteyken, şiddetli displazi içeren adenomların çıkartılması önerilmektedir. Papilla ya da duodenum yerleşimli adenomlarda persistan ya da nüks şiddetli displazi varlığında duodenektomi ya da pankreatikoduodenektomi yapılması önerilmektedir (kanıt değeri II-III).

II. Hamartomatöz poliplerle seyredenler

Geçmişte hamartomatöz poliplerden tümör gelişmediği düşünülmekteydi ancak, günümüzde hamartomatöz poliplerden intestinal malignite gelişebileceği gösterilmiştir.[46]

1. Peutz-Jeghers sendromu (PJS)

Çocukluk döneminde başlayan, gastrointestinal sistem hamartomatöz polipleri (en sık ince barsaklarda) ve karakteristik mukokutanöz pigmentasyon (hemen tümü peroral yerleşimli) ile karakterizedir. Hamartomatöz polipler intussepsiyon ve obstrüksiyona neden olabilmektedirler. Gastrointestinal sistem dışında böbrek pelvisi, safra yolları, mesane, akciğer ve nazofarinkste de polipler görülebilir. Tanı histolojik olarak doğrulanan gastrointestinal hamartomu olan olgularda aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin bulunması ile konur: (1) ince barsak yerleşimli polipozis, (2) mukokutanöz melanotik pigmentasyon ve (3) ailede PJS olması.[78] Hastalık otozomal dominant kalıtımla geçmektedir. Hastalıktan LKB1 ve STK11 gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. PJS'li hastalarda yaşam boyu herhangi bir kanser gelişme riski normal populasyona göre 15 kat yüksekken, ince barsak kanseri riski 520 kat, kolorektal kanser gelişme riski ise 84 kat artmıştır.[79] Tanıda henüz rutin klinik kullanıma girmiş bir genetik test yoktur. Klinik olarak tipik deri lezyonları ve intestinal poliplerin saptanmasıyla tanı konur. Hastalar genellikle puberteden sonra tanı alırlar. En sık ölüm nedeni gastrointestinal sistem dışı kansere bağlıdır. PJS'li hastalarda hamartomatöz dokuda COX-2 ekspresyonunun yüksek oluşu kemoprevansiyonda COX-2 inhibitörlerinin önemini arttırmıştır.[80]

PJS'li hastlarda cerrahi endikasyonları endoskopik olarak çıkarılamayan 1.5 cm'nin üzerinde polip varlığı, adenomatöz değişiklikler içeren bir polibin tam çıkarılamaması, polip ile ilişkili komplikasyonların (intussusepsiyon, obstrüksiyon ve kanama) ve invaziv kanser gelişimidir. FAP'den farklı olarak tedavide rutin profilaktik kolektominin yeri yoktur.

2. Juvenil polipozis sendromu(JPS)

Gastrointestinal sistemde yer alan hamartomatöz polipler ve ekstraintestinal bulgular (çomak parmak, hipertrofik pulmoner osteoartropati, hidrosefali, alopesi, yarık dudak-damak, fazla sayıda diş, konjenital kardiyak malformasyonlar, psoriasis, porfiria, ürogenital sistem anomalileri) ile karakterizedir. Hastalık otozomal dominant kalıtımla geçmektedir. Hastalıktan SMAD4, DPC4 ve BMPR1A gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır.[81]

JPS tanı kriterleri: (1) kolon yerleşimli üç ya da daha fazla juvenil polip olması, (2) gastrointestinal traktüsün herhangi bir yerinde juvenil polip olması, (3) ailesinde JPS öyküsü olan bir kişide herhangi bir sayıda polip olması.

JPS fenotipik varyantları:

Cowden hastalığı: Verrüköz lezyonlar, meme, tiroid ve deri kanseri eşlik eder.

Ruvalcaba-Myhre-Smith sendromu: Makrosefali, gelişme geriliği eşlik eder.

Hastalarda kolorektal kanser ile birlikte mide, duodenum ve pankreas kanseri gelişme riski artmıştır.

Tedavide hastalığın şiddeti düşükse 1-3 yılda bir endoskopi + kolonoskopi ile izlem önerilmektyeyken, şiddeti yüksek hastalıkta TAC + İRA ve 1-3 yıl süreyle rektoskopi ile rektumun izlenmesi önerilmektedir.[82]

© TKRCD 2008

Kaynaklar

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988;319:525–32.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759–67.
3. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10:789–99.
4. Boland CR, Goel A. Somatic evolution of cancer cells. Semin Cancer Biol 2005;15:436–50.
5. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005;128:1696–716
6. Lynch HT, de la Chapelle A. Genomic medicine—hereditary colorectal cancer. New Eng J Med 2003;348:919–32.
7. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal-carcinoma. Gastroenterology 1987;93:1021–5.
8. Lynch HT, Krush AJ. Cancer Family Syndrome and Cancer Control. Surg Gynecol Obstetr 1971;132:247–50.
9. Jen J, Kim H, Piantadosi S, *et al.* Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:213-21.
10. Petersen S, Thames HD, Nieder C, *et al.* The results of colorectal cancer treatment by p53 status. Dis Colon Rectum 2001;44:322-33.
11. Herman JG, Umar A, Polyak K. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:6870-5.
12. Botoman VA, Pietro M, Thirlby RC. Localization of colonic lesions with endoscopic tattoo. Dis Colon Rectum 1994;37:775-6.
13. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer 1993;71:677–85.
14. Mecklin JP, J¨arvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Cancer 1991;68:1109–12.
15. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214–8.
16. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, *et al.* Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. CA Cancer J Clin 2004;54:78-93.
17. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424–5.
18. Vasen HF, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453–6.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, *et al.* Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261–8.
20. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, *et al.* Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261–8.
21. Burke W, Petersen G, Lynch P, *et al.* Recommendations for followup care of individuals with an inherited predisposition to cancer. 1. Hereditary nonpolyposis colon cancer. JAMA 1997;277:915–9.
22. Vasen HFA. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. J Clin Oncol 2000;18:81S–92S.
23. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, *et al.* Cancer statics 2004. CA Cancer J Clin 2004:54:8-29.
24. Redaelli A, Cranor CW, Okano GJ, Reese PR. Screening, prevention and socioeconomic costs associated with the treatment of colorectal cancer. Pharmacoeconomics 2003;21:1213-38.
25. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999;83:870-3.
26. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. J Natl Cancer Inst 2003;95:1276-99.
27. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. Br J Surg 1995;82:295-8.
28. Zmora O, Weiss EG. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern? Surg Oncol Clin N Am 2001;10:625-38.
29. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, *et al.* Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med 2006;354:261–9.
30. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, *et al.* Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. Ann Surg 2004;240:624-8.
31. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. Dis Colon Rectum 2000;43:1093-9.

© TKRCD 2008

32. Kinzler KW, Nilbert MC, Su L, *et al.* Identification of FAP locus gene from chromosome 5q21. Science 1991;253:661-665.
33. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, *et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991;66:589-600.
34. Berk T, Zane C. Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone; 1997.
35. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997;6:105–10.
36. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, *et al.* The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med 1995;332:839–47.
37. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. Lancet Oncol 2005;6:980–7.
38. Vasen HF, Mecklin JP, Kllan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424-5.
39. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Hum Mol Genet 2001;10:721-33.
40. Deka J, Kuhlmann J, Muller O. A domain within the tumor suppressor protein APC shows very similar biochemical properties as the microtubule-associated protein tau. Eur J Biochem 1998;253:591-7.
41. Nathke IS, Adams CL, Polakis P, Sellin JH, Nelson WJ. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration. J Biol Chem 1996;134:165-79.
42. Bussey HJR. Familial Polyposis Coli. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.
43. Bulow S. Familial polyposis coli. Dan Med Bull 1987;34:1-15.
44. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. Hum Mutat 1994;3:121-5.
45. Soravia C, Berk T, Madlensky L, *et al.* Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. Am J Hum Genet 1998;62:1290-301.
46. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001;121:195–7.
47. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP [see comment]. Cancer 1995;76:2427-33.
48. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, *et al.* Prospective study of family history and risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:1669-74.
49. Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. Cancer Causes Control 2005;16:201-13.
50. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med 1995;332:839-47.
51. Brassett C, Joyce JA, Froggatt NJ, *et al.* Microsatellite instability in early onset and familial colorectal cancer. J Med Genet 1996;33:981-5.
52. Gardner E. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. Am J Hum Genet 1951;3:167-76.
53. Smith WG. Multiple polyposis, Gardner's syndrome and desmoid tumors. Dis Colon Rectum 1958;1:323-32.
54. Blair NP, Trempe CL. Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. Am J Ophthalmol 1980;90:661-7.
55. Richards RC, Rogers SW, Gardner EJ. Spontaneous mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome. Cancer 1981;47:597-601.
56. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990;33:639-42.
57. Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes Cancer Causes Control 2005;16:201-13.
58. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003;21:2397–406.
59. Church J, Lowry A, Simmang C; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer--supporting documentation. Dis Colon Rectum 2001;44:1404-12.
60. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, *et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594–642.
61. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36:2251-70.

© TKRCD 2008

62. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-67.
63. Rodriguez-Bigas MA, Stoler DL, Bertario L, Anderson GR, Baba S. Colorectal cancer: how does it start? How does it metastasize? Surg Oncol Clin N Am 2000;9:643-52
64. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med 2003;138:560-70
65. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, *et al.*Bunte H. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. Dis Colon Rectum 1995;38:813–30.
66. Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ, *et al.* Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993;328:1313–6.
67. Mahmoud NN, Boolbol SK, Dannenberg AJ, *et al.* The sulfide metabolite of sulindac prevents tumors and restores enterocyte apoptosis in a murine model of familial adenomatous polyposis. Carcinogenesis 1998;19:87–91.
68. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, Ficari F. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? J Surg Oncol 2000;74:15–20.
69. Cruz-Correira M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. Gastroenterology 2002;122:641–5.
70. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, *et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000;342:1946–52.
71. Stoner GD, Budd GT, Ganapathi R, *et al.* Sulindac sulfone induced regression of rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. Adv Exp Med Biol 1999;470:45–53.
72. Slattery ML, Levin TR, Ma K, *et al.* Family history and colorectal cancer: predictors of risk. Cancer Causes Control 2003;14:879-87.
73. Boon EM, Keller JJ, Wormhoudt TA, *et al.* Sulindac targets nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signalling in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer cell lines. Br J Cancer 2004;90(1):224-9.
74. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, *et al.* Statins and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2005;352: 2184–92.
75. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.
76. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1996;334:82-7.
77. Church J, Simmang C; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Dis Colon Rectum 2003;46:1001-12.
78. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. Arch Surg 2003;138:1334-8
79. Havenga K, Enker WE. Autonomic nerve preserving total mesorectal excision. Surg Clin North Am 2002;82:1009-18
80. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann Surg 1983;198:159-63.
81. Daly PA. Genetic counselling in breast and colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16 Suppl 2:ii163-9.
82. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colorectal cancer-part II. Curr Probl Surg. 2005;42:267-333.

© TKRCD 2008