Ulusal Cerrahi Dergisi 2011; 27(4): 235-239 DOI: 10.5097/1300-0705.UCD.707-10.00

OLGU SUNUMU

Familyal adenomatöz polipozis ile ilişkili iki desmoid tümör olgusu ve literatürün değerlendirilmesi

Familial adenomatous polyposis associated desmoid tumors: Presentation of two cases with literature evaluation

Sebahattin Çelik*, Muhittin Ahmet Özenç*, Erhan Hamaloğlu*, Derya Karakoç*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Ankara, Türkiye

Dr. Sebahattin Çelik
E-posta: drsebahattincelik@hotmail.com

Makale Geliş Tarihi: 16.12.2010
Makale Kabul Tarihi: 08.04.2011

Familyal adenomatöz polipozis (FAP) kolon ve rektumda binlerce polip ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Bu hastalık APC genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu hastalarda kolorektal kanser gelişimini engellemek için profilaktik kolektomi rutin olarak uygulanan bir işlem haline gelmiştir. FAP hastalarında gastrointestinal sistem dışında da, osteomalar, beyin tümörleri, hepatoblastoma gibi sorunlarla karşılaşılmaktadır. Desmoid tümörler FAP hastalarında karında, karın ön duvarında olabileceği gibi ekstremitelerde de olabilir. Ancak FAP ile ilişkili desmoid (%10-25 oranında) çoğunlukla (%80-90 oranında) karın ile ilişkilidir. Profilaktik kolektomi sonrası FAP hastalarında ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan desmoid tümörlere yaklaşım hem medikal hem de cerrahi yolla olabilmektedir. Karın içi desmoid tümörlerde medikal tedavi (tamoksifen, kemoterapötik ajan) önerilirken, kitleye bağlı komplikasyon durumunda cerrahi tedavi önerilmektedir. Karın ön duvarındaki desmoid tümörlerde ise daha çok cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Bizim kliniğimizde bir kız bir erkek iki kardeşin profilaktik kolektomi sonrası gelişen desmoid tümörlerini incelediğimiz bu çalışmada, intraabdominal dev kitlenin tamoksifene verdiği yanıtı ve bu kitlenin neden olduğu komplikasyonları izledik. Karın ön duvarında kitle eksizyonu yaptığımız ve oluşan defekti prolen meş ile kapattığımız hastamızı sizlerle paylaştık. Sonuçta, hastalarımızı literatür ışığında değerlendirdiğimizde; desmoid tümörlerin cerrahi travmaya sekonder olarak ortaya çıkabileceğini ve ileal J poş anal anastomoz seçeneğinin FAP hastalarında tercih edilmesi gerektiğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: *Desmoid tümörler, familyal adenomatöz polipozis, kolektomi, tamoksifen*

GİRİŞ

Familyal adenomatöz polipozis (FAP) otomozal dominanat geçiş gösteren kalıtsal bir sendromdur. Adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.

FAP hastalarında kolon ve rektumda binlerce polip gelişir. Eğer profilaktik total kolektomi yapılmazsa bu hastalarda %100 kanser gelişir. FAP 8000-15.000 doğumda bir gözükür (1). Tüm kolorektal kanserlerin %1'den daha azında izlenir. Bu hastalarda desmoid tümörler, osteoma, beyin tümörleri, optik nörit, hepatoblastoma, tiroid kanserleri gibi ekstraintestinal sorunlar da görülür.

Desmoid tümörler sporadik ya da FAP ile birlikte görülebilen yumuşak doku tümörleridir

Uzak metastaz yapmazlar ancak lokal invazif ilerleyen çevre yapılara bası yapabilen tümörlerdir. Sporadik desmoid tümörlere nazaran FAP ile ilişkili desmoid tümörler daha çok karında ve karın ön duvarında görülürler; ciddi mortalite morbidite sebebidirler. Literatürde, desmoid tümörle aynı anlamda kullanılan malign fibromatozis, mezenterik fibromatozis gibi farklı adlandırmalar mevcuttur. Biz bu çalışmada desmoid tümör terimini kullandık.

Yeni yapılan klinik-deneysel çalışmalara rağmen desmoid tümörler tam olarak anlaşılamamıştır ve mevcut tedavi yöntemleri, kanıta dayalı yapılamamaktadır.

Bizim sunacağımız 2 olgu, familyal adenomatöz polipozis koli nedeniyle takip ettiğimiz bir ailenin 2 ferdine aittir. Amacımız 1 erkek ve 1 kız kardeşin FAP nedeniyle kolektomi sonrası gelişen desmoid tümörlerinin takibini ve tedavisini literatür ışığında değerlendirmek olacaktır.

OLGU 1

37 yaşında erkek hasta; erkek kardeşi ve babası FAP olan hasta, rektal kanama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. 2001 Ağustos'ta kolonoskopi yapıldı. Tüm kolon ve rektumda polipler saptandı. Alınan biyopsinin patoloji sonucu: Tübüler adenom, yer-yer şiddetli displazi olarak geldi. Hastaya 25 Ocak 2001'de total abdominal kolektomi ve ileorektal anastomoz (IRA) yapıldı. Yıllık rektoskopi takibinde 2003'te rektal güdükte 1.5 cm'lik polip saptandı. Polipektomi yapıldı. Patoloji: Tübülovillöz adenom ile uyumlu geldi.Kontrollerinde 2004'te yapılan fizik muanesinde sol kadranda ele gelen kitle saptandı. Hastanın çekilen abdominal BT: mezenter kökü düzeyinden başlayarak karın sol tarafını ve pelvisi dolduran 30x16x20 cm dev boyutlarında kitle, rektumda duvar kalınlaşması saptandı. Yapılan tru-cut biyopsi iğsi hücrelerin oluşturduğu, yer-yer hyalinize, fibromatozis ile uyumlu geldi. Desmoid tümör kabul edildi ve tamoxifen 1x10 mg başlandı. 2 yıl tamoxifen kullanan hastanın, takibinde 2006'da sol taraftaki kitlede küçülme mevcuttu ancak bası nedeniyle üretral darlık, hidroüretoronefroz saptandı ve perkütan nefrostomi sonrası double j stent takıldı.

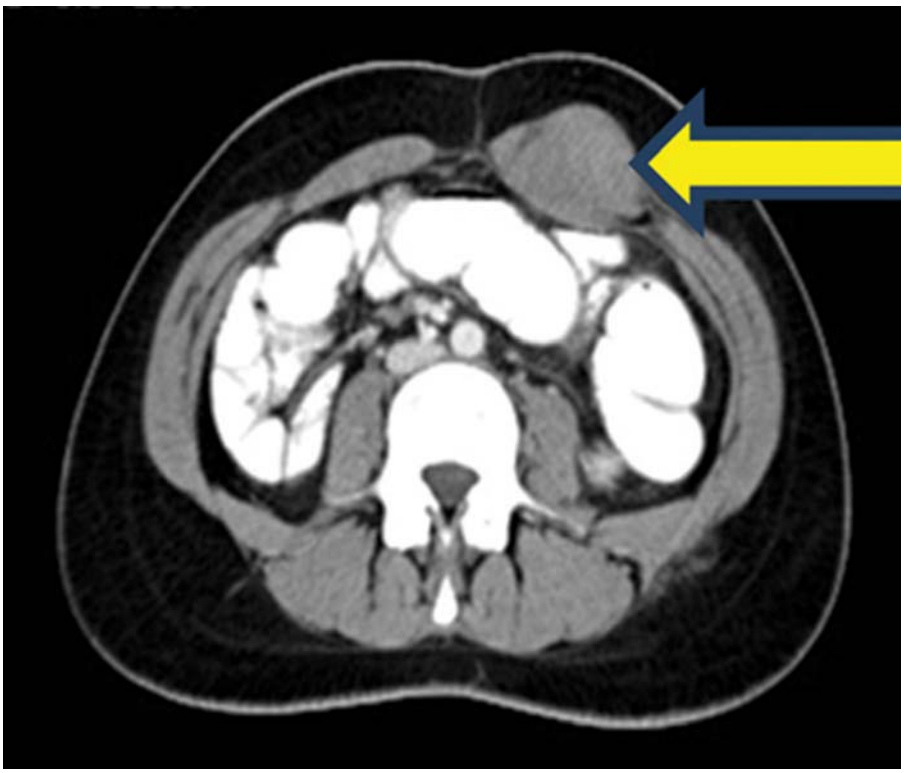
2007'de yapılan rektoskopide: rektumda kitle saptandı. Biyopsisi adenokarsinom ile uyumlu geldi. Çekilen abdominal BT'de karında dev kitlede küçülme saptanmakla beraber sol kadranı tamamen dolduran kitle sebat etmekteydi.

08.06.2007'de ameliyata alınan hastaya abdomino-perineal rezeksiyon (APR) + ileostomi ve kitleden biyopsi yapıldı. APR parça patolojisi sonucunda, adenokarsinom, 1 adet lenf nodülü pozitif idi. Sol üst kadranda ki kitleden alınan biyopsi desmoid tümörle uyumlu geldi.

Takibinde 2008 ve 2009'da double J stentleri değiştirilen hasta 02/2009 da genel durum bozukluğu idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırıldı. Akut böbrek yetmezliği ve solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım koşullarında takip edildi. 11 Şubat 2009'da kardiyak arrest ile hasta öldü.

OLGU 2

22 yaşında kadın hasta; ailesinde (1.olgumuzdaki hastanın kız kardeşi) FAP öyküsünün olması ve rektal kanama şikayeti üzerine yapılan kolonoskopide tüm kolon ve rektumda polipler saptandı.



Şekil 1. Sarı ok rektus kası içerisinde 5x4 cm lik kitle.

Alınan biyopsi sonucu adenomatöz polipler olarak geldi.

13 Kasım 2008'de ameliyata alındı, proktokolektomi, ileal J poş anal anastomoz (IPAA)ve koruyucu loop ileostomi yapıldı.

22 Ocak 2009'da iloestomi kapatıldı. İzleminde 3 aylık (adet düzensizliği nedeniyle) oral kontroseptif kullanan hasta, karın ön duvarında gelişen kitle nedeniyle başvurdu. Yapılan BT'de rektus kası içerisinde 5x4 cm'lik kitle saptandı (Şekil 1). Karında ek patoloji saptanmadı. Hastaya tamoksifen 2x10 mg başlandı. 2 hafta sonra yapılan ultrasonografide kitle boyutunda herhangi bir küçülme saptanmadı.

21 Ocak 2010'da ameliyata alındı ve rektus kası içindeki kitle periton açılmadan kasla beraber eksize edildi. Defekt prolen meş ile kapatıldı. Patolojisi fibromatozisle uyumlu geldi. Hastaya 2x 10 mg tamoxifen başlanarak taburcu edildi.

Takiplerinde herhangi bir rekürrens ya da abdominal kitle saptanmadı.

TARTIŞMA

FAP'lı hastalarda kolon kanseri gelişiminin, 40-50 li yaşlarda %100 olması ve neredeyse tüm hastaların kolorektal kanserden kaybedilmesinin anlaşılmasından sonra profilaktik kolektomi gündeme gelmiştir (2). Profilaktik kolektomi sonrası dönemde, kolorektal kanser insidansında ciddi azalma saptandı ancak FAP 'ın ekstrakolonik sorunlarından dolayı mortalite-morbidite ana problem haline geldi. Bu sorunların başında midede ve duodenumdaki poliplerden adenomatöz değişimler ve kanser gelişimi (özellikle duodenumun 2. kısmından) gelirken, rektal güdükten veya ileal poştan polip gelişimi 2. sıklıkta karşılaşılan sorunlardır. 3.sıklıkta da desmoid tümörler (%10-25) problem haline gelmektedir (3).

Desmoid tümörler FAP'lı hastalarda ciddi morbidite-mortalite nedenidir. St Mark's Hastanesi serisine göre FAP'lı hastalarda primeri bilinmeyen kanserler ve duodenal kanser metastazları sonrası en sık mortalite nedeni desmoid tümörlerdir (4). Cleveland Klinik ve İtalyan serilerinde 2. sıklıkta ölüm nedeni desmoid tümörlerdir (5,6). Bizim hastalarımızın birinde intraabdominal dev kitle etkisi ile üreterde darlık ve sonrasında üriner sepsis gelişip mortaliteye neden olurken, diğerinde karın ön duvarında kitle oluşturmuştur. FAP'lı hastalarda Desmoid tümör gelişimi genelde genç yaşta olur. Cleveland Klinik çalışmasında ortalama

yaş 35'tir (5). 2 hastamız da, desmoid tümörden genç yaşta (37 ve 22 yaş) etkilenmiştir.

Literatürde FAP'lı hastalarda Desmoid tümör görülme nedenlerine bakıldığında travma, kadın cinsiyet, östrojen ve APC gen mutasyonunun yeri gibi faktörlerin üzerinde özellikle durulmaktadır (7-8). Travmadan kasıt, özellikle cerrahi travmayken, bazı çalışmalarda gebelik-doğum, radyoterapi de travma sayılmaktadır (9). Clark ve Phillips (10)'e göre karın içi ve karın ön duvarında gelişen desmoid tümörlerin %68-86 'sı abdominal cerrahi sonrası gelişmiştir. Bertario ve ark. (6) göre bu oran %84 tür. Bu iki çalışmada da ortalama kolektomiden 5 yıl sonra desmoid tümör gelişmiştir. Bizim hastalarımızda desmoid tümör, kolektomi sonrası 1.olguda 3 yıl sonra 2.olguda 2 yıl sonra gelişmiştir. Literatürde FAP'lı hastalarda desmoid tümörlerin özellikle kolektomi sonrası görülmesi, profilaktik kolektominin zamanlaması ve seçilecek cerrahi yöntemin ne olması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir. Birçok merkez desmoid tümör gelişme ihtimalini akılda tutularak hastalara IPAA uygulamaktadır. Çünkü ileorektal anastomoz (IRA) yapılan hastalarda %17, IPAA yapılanlarda %12 oranında desmoid tümör gözükmektedir (11). IRA uygulanan hastalarda yaklaşık %34 oranında ikinci bir ameliyat gerekmekte (rektumda kanser gelişimi gibi) ve eğer desmoid tümör gelişmişse ikinci ameliyat teknik anlamda zor olmaktadır. Dolaysıyla, desmoid tümör gelişme ihtimali yüksek olan hastalara profilaktik kolektomi yapılacaksa olabildiği kadar geç yapılması ve cerrahi seçeneğin de IPAA olması önerilmektedir.

Desmoid tümörlerin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar (6,12,13) olmasına rağmen cinsiyetin FAP ilişkili desmoid tümör insidansında önemli olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (14). Desmoid tümörlerde östrojen-progesteron reseptörleri ve cKIT ekspresyonu ile ilgili Santos ve ark. (15)'nın yaptığı çalışmada, 53 desmoid tümörde östrojen reseptör beta (ERβ) pozitifken, hiçbirinde östrojen reseptör alfa (ERα), progesteron ve cKIT saptanmamış. Bu çalışmada yazarlar tamoksifenin, desmoid tümörlerde lokal nükssüz yaşam süresini uzattığını belirtmiştir. Tonelli ve ark. (16) 4 FAP ilişkili desmoid tümörden yaptığı doku kültürü çalışmasında ortama östrojen eklediğinde hücre proliferasyonunun arttığını, tamoksifen eklediğinde azaldığını göstermiştir. Bunlara benzer diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi desmoid tümörler östrojene hassastır (17). 2. hastamızın 3 aylık oral kontraseptif öyküsü mevcuttu. Hastanın oral kontraseptif sonrası kitlenin büyüdüğünü söylemesi muhtemelen tümörün yüksek düzeyde östrojen reseptör pozitifliği ile alakalıdır. Tamoksifenin etkisi östrojen reseptör alfa üzerinden olmaktadır ancak desmoid tümörlerde daha çok östirojen reseptör beta saptanmaktadır (15). Tamoksifenin desmoid tümör üzerindeki, inhibe edici mekanizması, tam olarak anlaşılamamıştır. Hansmann ve ark. (18) gözleme dayalı çalışmalarında yüksek doz (120 mg/gün) tamoksifenin, düşük doz (30 mg/gün) tamoksifene göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yüksek doz tamoksifene bağlı yan etkiler; over kistleri, yorgunluk, kilo artışı olarak bildirilmiş ve doz azaltılmasıyla şikayetlerin geçtiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada ve literatürdeki diğer bazı çalışmalarda da NSAİİ'lar tedavide kullanılmıştır (19). Prostoglandin blokajının sıçanlardaki, fibrosarkomların gerilemesine neden olduğunun gösterilmesiyle (20), NSAİİ'lar FAP ilişkili desmoid tümörlerde de kullanılmış ve etkili olduğu gözlemlenince literatürde tamoksifenle beraber verilmesi önerilmeye başlanmıştır (21). 2 olgumuza da, desmoid tümör saptandıktan sonra düşük doz (10 ve 20 mg/gün) tamoksifen ve NSAİİ'lar verildi. 2. olgumuzda ameliyattan 2 hafta önce kullanılmaya başlandı ve ameliyat sonrası aynı dozdan devam edilmektedir.

FAP'li 2 hastamızın birincisinde mortalite ikincisinde morbidite sebebi olan desmoid tümör, APC genindeki mutasyonun lokalizasyonu ile ilişkili midir? Bu konuda literatürde fikir birliği yoktur. Caspari ve ark. (4)'nın belirttiği 3'terminale yakın (1444 kodon) kodonlardaki mutasyonlarda artmış bir desmoid tümör olasılığı, Bertario ve ark. (2) tarafından da bu kodonlardaki mutasyonlarda 12 kat artmış desmoid tümör görülme sıklığı olarak teyit edilmiştir. Ancak diğer taraftan, Gurbuz ve ark. (13)'nın çalışmasında spesifik bir mutasyon sorumlu gösterilememektedir, APC geninde bu mutasyonların dağınık olduğu belirtilmektedir. Dolaysıyla FAP'lı hastalarda, genetik olarak belli bir riskli alt grup saptanamamaktadır. 2 hastamızda da genetik çalışma yapılamamıştır.

FAP ilişkili desmoid tümörlerde kemoteröpatik ajan kullanımına dair çalışmalarda; özellikle mezenterik desmoid tümör olgularında yüksek nüks ve yüksek cerrahi morbidite-mortalite nedeniyle cerrahiden uzak durulması ve medikal tedavi kullanılması önerilmektedir (22). Ajan olarak da doksorubisin ve dakarbazin önerilmektedir. Makoto ve ark. (21) yaptığı çalışmada 7 mezenterik desmoid tümör olgusuna doksorubisin, dakarbazin ve COX-2 inhibitörü verilmiş tüm hastalarda tümörde regresyon, 4 hastada da kür sağlanmıştır.

Radyoterapi özellikle ekstraabdominal olgularda kullanılmış ve lokal kontrolde cerrahi ile beraber olduğunda %94 başarı gösterdiği bildirilmiştir (23). Abdominal olgularda kullanılması için henüz yeterli veri yoktur.

SUMMARY

Familial adenomatous polyposis associated desmoid tumors: Presentation of two cases with literature evaluation

Familial adenomatous polyposis (FAP) coli is an autosomal dominant disease where hundreds to thousands of polyposis occur in the colon and rectum. The mutations in APC gene causes the disease. Colectomy or proctocolectomy was used as a routine surgery in a prophylactic manner to prevent colorectal cancer in FAP patients. In FAP patients some extraintestinal problems are observed: osteoma, brain tumors, hepatoblastoma, papillary carcinoma and desmoid tumor. In FAP patients desmoid tumors are mostly seen in the abdomen or abdominal wall (80-90%) but rarely may be seen in the extremities as well. After a prophylactic colectomy, desmoids become a serious problem with high mortality and morbidity. There are surgical and medical treatment modalities for desmoids. Tamoxifen-NSAIDs-cytotoxic agents are medical options for the first line treatment in abdominal desmoids whereas surgical excision is recommended in complicated cases. In abdominal wall desmoids, surgical excision is the best way. In this study we discuss our two FAP patients in whom desmoid tumor in the abdomen and abdominal wall developed. In the light of the literature and as we have observed in our patients, in a FAP patient proctocolectomy ileal J pouch anal anastomosis should be preferred as a surgical option. In cases of intraabdominal desmoids, tamoxifen-NSAIDs is the first line treatment. Partial and sometimes complete response to medical treatment may be seen.

Key Words: *Desmoid tumors, familial adenomatous polyposis, colectomy, tamoxifen*

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Prof Dr. M. Ahmet Özenç

Verilerin elde edilmesi:
Dr. Sebahattin Çelik

Verilerin analizi ve yorumlanması:
Prof Dr. M. Ahmet Özenç
Prof Dr. E. Hamaloğlu

Yazının kaleme alınması:
Dr. Sebahattin Çelik

İstatistiksel değerlendirme:
Dr. Sebahattin Çelik

KAYNAKLAR

1. AL-Sukhni W,Aronson M, Gallinger S, Hereditary colorectal cancer syndromes:Familial adenomatous poliposis and lynch syndrome. Surg.Clin. North Am.2008 Aug:88(4):819-44.
2. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. Lancet 1925; 1: 427-429. doi:10.1016/S0140-6736(00)95996-8
3. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumors. Familial Cancer 2006; 5: 275–285. DOI 10.1007/s10689-005-5675-1 doi:10.1007/s10689-005-5675-1
4. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RKS. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1059–1062.
5. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990; 33: 639–642. doi:10.1007/BF02150736
6. Bertario L, Presciuttini S, Sala P et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian registry of familial polyposis writing committee. Semin Surg Oncol 1994; 10: 225–234. doi:10.1111/j.1469-1809.1994.tb00730.x
7. Caspari R, Olschwang S, Friedl W et al. Familial Adenomatous Polyposis: desmoid tumours and lack of opthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. Hum Mol Genet 1995; 4: 337–340. doi:10.1093/hmg/4.3.337
8. Bertario L, Russo A, Sala P et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Cancer 2001; 95: 102–107. doi:10.1002/1097-0215(20010320)95:2<102::AID-IJC1018>3.0.CO;2-8 doi:10.1053/gast.2001.26930 http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.26930 doi:10.1016/S0016-5085(01)83680-5
9. Carneiro C, Hurtubis C, Singh M, Robinson W. Desmoid tumors of the right rectus abdominus muscle in postpartum women. Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 869-873. doi:10.1007/s00404-008-0830-1
10. Clark SK, Phillips RKS. Desmoids in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1996; 83: 1494–1504. doi:10.1002/bjs.1800831105
11. Heiskanen I, Järvinen HJ. Occurrence of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis and results of treatment. Int J Colorectal Dis 1996;11:157-162.
12. Lofti AM, Dozois RR, Gordon H et al. Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. Int J Colorectal Dis 1989; 4: 30–36.
13. Klemmer S, Pascoe L, Decosse J. Occurrence of desmoids in patients with familial adenomatous polyposis of the colon. Am J Med Genet 1987; 28: 385–392. doi:10.1002/ajmg.1320280217
14. Gurbuz AK, Giardello FM, Petersen GM et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut 1994; 35: 377–381. doi:10.1136/gut.35.3.377
15. Santos GA, Cunha IW, Rocha RM, Mello CA, Guimarães GC, Fregnani JH, Lopes A. Biosci Trends. 2010:4:25-30.
16. Tonelli F, Valanzano R, Brandi ML. Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study. Surgery 1994; 115: 473–479. doi:10.1159/000171461
17. Lim CL, Walker MJ, Mehta RR et al. Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 583–587. doi:10.1016/0277-5379(86)90047-7
18. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-Dose Tamoxifen and Sulindac as First-Line Treatment for Desmoid Tumors. Cancer. 2004;100:612-20.

19. Belliveau P, Graham MA. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. Dis Colon Rectum 1984;27:53–54.
20. Hial V, Horakova Z, Shaff FE, Beaven MA. Alteration of tumor growth by aspirin and indomethacin: studies with two transplantable tumors in mouse. Eur J Pharmacol 1976; 37:367–376.
21. Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1999;86:1185–1189.
22. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol 2006;24:102-105.
23. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. Cancer 2000;88: 1517-1523.