

AİLESEL ADENOMATÖZ POLİPOZİS. MUTYH İLİŞKİLİ POLİPOZİS VE LYNCH SENDROMU

63.

BÖLÜM

Mustafa Ersoy¹

AİLESEL ADENOMATÖZ POLİPOZİS

Giriş

Ailesel adenomatöz polipozis(AAP) tipik olarak 100 dan fazla adenomatöz kolorektal polipozisle karakterizedir(1). Prevelansı 1/8000-1/18000 de bir kişi olup kolorektal kanserlerin yüzde birinden azından sorumludur(2).

AAP 5. Kromozomda yer alan tümör süpresör APC(adenomatöz polipozis koli) geninin germline mutasyonunda gözükür(3). AAP otozomal dominant olarak kalıtlıdır. Kolonik polipler tüm hastalarda görülürken ekstrakolonik bulgular hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir. Hastaların %25 e ulaşabilen oranında aile öyküsü olmaksızın de novo APC mutasyonu olabilir. Somatik APC mutasyonları da kolorektal kanserlerin %80 inde gözükmektedir(2).

APC genindeki mutasyonun lokalizasyonu poliplerin sayısını, kanser gelişme riskini, kanser oluşma yaşını, sağ kalımı ve ekstrakolonik bulguları belirler. Kodon 163- 1393 arası klasik AAP ile ilişkilidir. Atenu AAP tablosunda ise genelde APC geninin 5' ve 3' bölgelerinde mutasyon bulunur(4).

Klinik özellikler

1-) Kolonla ilişkili Bulgular

Klasik AAP

Diffuz polipozis tipik olarak 2. veya 3. dekada başlar. Ortalama poliplerin gelişme yaşı 16 dır.

Hastaların tamamında tedavi edilmezse kolorektal kanser oluşur. Ortalama kanser oluşma yaşı 39 dur. Hastaların %40 ında senkron tümör mevcut olup %80 vakada tümör sol kolon yerleşimlidir. Adenomlar yapı olarak sporadik vakalardan farklı olmayıp genç yaşta hastada ortaya çıkmaları ve çok sayıda olmaları nedeni kanser kaçınılmazdır(5).

Atenu AAP

Atenu AAP 10 99 arası poliple karakterizedir. Adenomlar ortalama 44 kanser ise 58 yaşında saptanır. Klasik forma göre proximal kolonda kanser oranı daha fazladır. Klasik forma göre kanser oranı daha düşük olmakla beraber yine de yaşam boyu kolon kanseri riski %80 civarındadır(6).

2-) Extrakolonik Bulgular

Gastrik polipler

Fundik gland polipleri çoğu AAP hastasında gözükür. Bazı hastalar yüzlerce poliple prezente olur(7). Fundik gland polipleri sapsız 1 cm den küçük poliplerdir. Düşük dereceli displastik alanlar içerebilmelerine rağmen kansere dönüşmeleri nadirdir. Gastrik adenomlar ise antrum yerleşimli olup daha nadir ve az sayıda gözlenebilmelerine karşın kanser riski taşımaktadırlar(8). Ayrıca proximal gastrik polipozis ve mide kanseriyle prezente olan özel bir sendrom da mevcuttur. Burada APC geninin promotör 1B lokalizasyonunda mutasyon mevcuttur. Hastalar fundus ve korpusta yüzlerce polip ve mide kanseriyle prezente olurlar. Klasik AAP farklı olarak kolonda polipozis beklenmez(3).

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Tıbbi Onkoloji ORCID iD: 0000-0001-9035-4846

Lynch sendromlu bireylere Muir Torre ilişkili bening-malign sebace tümörler ve kütanöz kera-toakantoma taraması için yılda bir cilt muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca diğer cilt kanserlerinde de artış olabileceğinden mümkünse UV ışıdan kaçınmaları önerilir(36).

Pankreas kanserine yönelik rutin tarama önerilmez. Ancak Lynch sendromu olup pankreas kanseri öykülü yakını olanlarda tarama önerilir. Tarama yaşı ve yöntemi hasta bazlı planlanmalıdır(37).

Olası santral sinir sistemi tümörleri açısından yıllık nörolojik muayene yapılmalıdır.

Meme ve prostat kanseri için de artmış risk olduğu bilinmekle birlikte özel bir tarama önerilmemektedir(14).

Histerektomi ve bilateral salpingooferektomi çocuk istemi olmayanlar veya menopoz sonrası olanlarda önerilir. Profilaktik kolektomi kolonoskopi normale gerekmemekte olup kolonoskopi takibi istemeyenler için önerilebilir.

KAYNAKLAR:

- Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:88.
- Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3:121.
- Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98:830.
- Heinen CD. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutat Res* 2010; 693:32.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:223.
- Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genetically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76:2427.
- Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125:1462.
- Mitsui Y, Miyoshi A, Okamoto K, et al. Different phenotypes of gastric fundic gland polyposis and cancer in patients with familial adenomatous polyposis depending on *Helicobacter pylori* infection. *Gastric Cancer* 2019; 22:1294.
- Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1:1149.
- Slowik V, Attard T, Dai H, et al. Desmoid tumors complicating Familial Adenomatous Polyposis: a meta-analysis mutation spectrum of affected individuals. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:84.
- Chenbhanich J, Atsawarungruangkit A, Korpaisarn S, et al. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2019; 18:53.
- Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2439.
- Touriño R, Conde-Freire R, Cabezas-Agrícola JM, et al. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 2004; 25:101.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121:195.
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010; 28:893.
- Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57:704.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791.
- Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer* 2010; 103:1875.
- Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137:1976.
- Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006; 119:807.
- Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020; 91:963.
- Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308:1555.
- Kakar S, Burgart LJ, Thibodeau SN, et al. Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age. *Cancer* 01112003; 97:1421.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305:2304.
- Win AK, Buchanan DD, Rosty C, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. *Gut* 2015; 64:101.
- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2016.

27. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol* 2005; 6:980.
28. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2018; 36:2961.
29. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2013; 12:169.
30. Joel H. Rubenstein, Robert Enns, Joel Heidelbaugh, Alan Barkun, and the Clinical Guidelines Committee American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome *Gastroenterology* 2015;149:777-782
31. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:1465.
32. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:574.
33. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut* 2007; 56:1198.
34. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159.
35. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62:812.
36. South CD, Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:277.
37. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33:209.