

BÖLÜM 39



Muthy İlişkili Familial Adenomatöz Polipozis Zemininde Gelişen Kolon Kanseri Olgusu

Sadık KEŞMER¹

GİRİŞ

Polipozis sendromu denildiğinde ilk akla klasik FAP gelir. Klasik FAP hastalığında kolon mukozasında yüzlerce hatta binlerle ifade edilecek sayıda adenomatöz polip görülmektedir. FAP'ın daha salim olan varyantı Atenüe FAP (AFAP) oligopolipozis ile karakterizedir. AFAP'ta 10 ila 100 arası polip mevcuttur (1). Bu yüzden zayıf veya seyreltilmiş anlamına gelen "Atenüe" terimi ile ifade edilir. Yakın geçmişe kadar 10-100 arası polip olanlar için AFAP terimi kullanılmıştır. 2002 yılında AFAP olarak değerlendirilen 3 kardeş poliposis ve kolon kanseri nedeni ile baş vurmuş, APC germline mutasyonu tespit edilememiştir ancak her iki alelde defektif bir gen olan MUTHY gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bazı yazarlar bu tarihten sonra AFAP ile MUTHY ilişkili FAP (MAP) terimini ayrı olarak kullanmaya başlamışlardır (2,3). *MUTYH geni*, DNA'daki oksidatif hasarı onaran proteini kodlamaktadır (4). MUTHY geninde birçok varyantlar tespit edilmiştir ve spesifik varyantlar toplumun etnik kökenine göre farklılıklar göstermektedir (5).

Bazı yazarlar fenotipik olarak ve tedavi benzerliği nedeni ile her iki polipozis sendromu için

(AFAP-MAP) atenüe FAP terimini kullanıyor olsa da onkolojik rehberlerde ayrı hastalıklar olarak değerlendirilmektedir (6). Her iki durumu AFAP olarak değerlendiren yazarlara göre hastaların genetik analiz sonrası APC gen mutasyonu olanlar ve MUTHY gen mutasyonu ilişkili olanlar ayrılmaktadır. Biz makalemizde AFAP ve MAP terimlerini ayrı antiteler olarak kullanacağız. Her ne kadar fenotipik olarak benzer olsalar da genetik geçiş açısından farklıdırlar (7). AFAP da klasik FAP da görülen otozomal dominant geçişli APC gen mutasyonu vardır. MAP da ise genetik geçiş otozomal resesif MUTHY gen ilişkilidir (8). MUTHY geni ancak homozigot olması durumunda MAP oluşabilmektedir. APC gen mutasyonu saptanmayan ve AFAP düşünülen hastalarda MUTHY mutasyonu araştırılması faydalı olacaktır.

Klasik FAP a göre AFAP ve MAP da hem polip gelişme yaşı, hem de kanser gelişimi daha ileri yaşta olmaktadır Ayrıca MAP da polip yerleşimi ve kanser gelişimi daha çok proksimal kolonda olmaktadır. Toplum taramalarında MAP mutasyonu tespit edilen hastaların %35'inde polip tespit edilmemiş, %10 hastada ise <10 polip tespit edilmiştir (3,4). Çalışmalara göre MAP için orta-

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, sadikkesmer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6149-3422

seçili hastalarda polip sayısının az olması nedeni ile endoskopik yöntemler ile tedavi sağlanabilir. Tekrarlayan polipektomi seansları ile kanser gelişimi önlenabilir. Kural hastanın takip sürecini aksatmamasıdır. Takipte olan hastalara tekrar polip ve KRK gelişebileceği bilgisi mutlaka telkin edilmelidir. Ayrıca polip sayısı ve gelişimini azaltmak için cox-2 inhibitörü ajanlardan da destek alınabilir (3,10).

Polipektomi ile takip edilemeyen hastalarda cerrahi en uygun seçenek olacaktır. Kanser olmayan hastalarda profilaktik, KRK olan hastalarda ise tedavi amaçlı cerrahi yapılır. Rektumda bulunan polip sayısına ve rektumun polipten arındırılmasına göre açık, laparoskopik veya robotik olarak total proktokolektomi ilealpoş anal anastomoz (TAK-İPAA) veya total kolektomi ileorektal anastomoz (TAK-İRA) yapılabilir. Hastanın klinik durumuna göre veya anastomoz güvenliği şüpheli olan hastalara koruyucu ileostomi yapılabilir. Anal kanalda tümör invazyonuna bağlı sfinkter tutulumu olan hastalarda kalıcı ileostomi gerekebilir. Bizim hastamıza rektumdaki polipler temizlendiğinden ve hasta uygun olduğundan laparoskopik TAK-İRA yapıldı. Geçici ileostomi ye gerek duyulmadı.

SONUÇ

MAP, otozomal resesif geçişli MUTHY gen pozitifliği olan ailesel bir polipozis sendromudur. Klasik FAP a göre daha az polip mevcut olup polipler daha ağırlıklı olarak sağ kolonda görülür. KRK kanser gelişme riski normal toplumdan yüksek, FAP dan düşüktür. Kolon dışında da tiroit, duodenum, cilt , mesane kanseri gelişimi açısından artmış riske sahiptir. MAP tanısı alan hastalar küratif kolon cerrahisi uygulanmış olsa bile yeni gelişebilecek ekstra kolonik kanserler açısından mutlaka takip edilmeli aynı zamanda yakın aile bireyleri polipozis açısından taranmalıdır. Seçilmiş hastalarda cerrahi dışı endoskopik tedavi yöntemleri de mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Church JM, Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: An evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):127-34.
2. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 58 (2022): 101793.
3. Emrah, A. K. I. N., KUCUK, F., & ALTINTOPRAK, F. Hereditär Adenomatöz Polipozis Sendromlarında Profilaktik Cerrahi: Ne Zaman ve Nasıl?—Güncel Yaklaşımlar ve Literatür Derlemesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(3), 528-535.
4. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012 Aug 1;308(5):485-92.
5. Boparai, K. S., Dekker, E., Van Eeden, S., Polak, M. M., Bartelsman, J. F., Mathus-Vliegen, E. M., ... & Van Noesel, C. J. (2008). Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *astroenterology*, 135(6), 2014-2018.
6. Papp, J., Kovacs, M. E., Matrai, Z., Orosz, E., Kásler, M., Bórrsen-Dale, A. L., & Olah, E. (2016). Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Familial cancer*, 15, 85-97.
7. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007 May;71(5):427-33.
8. Claes, K., Dahan, K., Tejpar, S., De Paepe, A., Bonduelle, M., Abramowicz, M., ... & Kartheuser, A. (2011). The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP). *Acta gastro-entologica Belgica*, 74(3), 421-426.
9. White, I., Jenkins, J. T., Coomber, R., Clark, S. K., Phillips, R. K. S., & Kennedy, R. H. (2014). Outcomes of laparoscopic and open restorative proctocolectomy. *Journal of British Surgery*, 101(9), 1160-1165.
10. Lynch HT, Lynch JE, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: Molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer*. 2008;7(1):27-39.
11. Knudsen, A. L., Bülow, S., Tomlinson, I., Möslin, G., Heinemann, K., Christensen, I. J., & AFAP Study Group. (2010). Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Disease*, 12(10Online), e243-e249.
12. Venesio, T., Molatore, S., Cattaneo, F., Arrigoni, A., Risio, M., & Ranzani, G. N. (2004). High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 126(7), 1681-1685.

13. Grover, S., Kastrinos, F., Steyerberg, E. W., Cook, E. F., Dewanwala, A., Burbidge, L. A., ... & Syngal, S. (2012). Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *Jama*, 308(5), 485-492.
14. Jenkins, M. A., Croitoru, M. E., Monga, N., Cleary, S. P., Cotterchio, M., Hopper, J. L., & Gallinger, S. (2006). Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(2), 312-314.
15. Win AK, Cleary SP, Dowty JG, Baron JA, Young JP, Buchanan DD, et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011 Nov 1;129(9):2256-62.
16. Vogt, S., Jones, N., Christian, D., Engel, C., Nielsen, M., Kaufmann, A., ... & Aretz, S. (2009). Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 137(6), 1976-1985.