

Herediter Adenomatöz Polipozis Sendromlarında Profilaktik Cerrahi: Ne Zaman ve Nasıl? Güncel Yaklaşımlar ve Literatür Derlemesi

Prophylactic Surgery in Hereditary Adenomatosis Polyposis Syndromes:
When and How? - Update and Literature Review

Emrah Akın¹, Furkan Küçük¹, Fatih Altıntoprak²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emrah Akın

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği Sakarya/Adapazarı/Türkiye

T: +90 264 888 40 00 E-mail: emrahakin@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 08.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 04.09.2020

Orcid:

Emrah Akın: <https://orcid.org/0000-0003-0224-3834>

Furkan Küçük: <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>

Fatih Altıntoprak: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8293>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):528-535) DOI: 10.31832/smj.734079

Öz

Herediter adenomatöz polipozis sendromları; Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Atenuie Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP), MUTHY ilişkili Adenomatöz Polipozis (MAP) ve Polimeraz Proofreading Sendrom (PPS) olarak tanımlanan farklı hastalıkları bünyesinde barındırmaktadır. Hastalar fenotip özellikleri, genotip ilişkili prezantasyon, yaş, cerrahinin zamanlaması, kapsamı ve tekniği gibi çeşitli faktörlerin bir arada değerlendirildiği profilaktik cerrahi için adaydır. Günümüzde klinik, moleküler ve teknik ilerlemeler daha az invazif ve riski uyarlanmış cerrahi ile birlikte bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Malignite gelişmeden önce hedef organın ortadan kaldırılması olarak tanımlanan profilaktik cerrahi seçeneği bu sendromlarda gündeme gelmektedir. Bu yazıda; tanımlanan sendromlardaki genetik altyapı ve klinik prezantasyon farkları gözden geçirilip, profilaktik cerrahinin zamanlaması ve seçenekleri güncel literatür verileri ışığında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler hereditör sendromlar; FAP; profilaktik cerrahi

Abstract

Hereditary adenomatous polyposis syndromes; It includes different diseases defined as Family Adenomatous Polyposis (FAP), Attenuated Family Adenomatous Polyposis (AFAP), MUTHY-associated Adenomatous Polyposis (MAP), and Polymerase Proofreading Syndrome (PPS). Patients are candidates for prophylactic surgery, in which various factors such as phenotype characteristics, genotype related presentations, age, timing, scope, and technique of surgery are evaluated together. Currently, clinical, molecular, and technical advances offer individualized treatment options with minimally invasive and risk-adapted surgery. Prophylactic surgery is the resection of the target organ before development of malignancy occurs in these syndromes. In this text; The genetic background and clinical presentation differences in defined syndromes were reviewed and the timing and options of prophylactic surgery were compiled with current literature data.

Keywords hereditary syndromes; FAP; prophylactic surgery

GİRİŞ

Herediter adenomatöz polipozis sendromlarının moleküler altyapısı ilk olarak 1987'de Bodmer ve 1991'de Groden tarafından 5q21 kromozomunda yerleşmiş olan APC geninin ortaya konularak Familial Adenomatöz Polipozis sendromunun (FAP) bildirilmesiyle anlaşılmıştır.¹ 2002 yılında atenüe formda polipozis zemininde üç bireyde otozomal resesif MUTHY mutasyonu tespit edilmesiyle MUTHY ilişkili Adenomatöz Polipozis (MAP) tanımlanmıştır.

Bu hastalıkların gelişimine neden olan genetik bozukluğu belirleyip düzenlemek olan asıl tedavi amacı, ilerleyen yıllarda genetik biliminin ana hedefleri arasında olacaktır. Fakat günümüzde bu hastalıklara yaklaşımın ana amacını genetik bozukluğu taşıyan bireyleri belirleyerek olası malignite gelişmeden önleyici tedaviyi gerçekleştirecek beklenen sağ kalımda ve hayat kalitesinde azalmanın önüne geçmektir. Ayrıca bu aşamada planlanacak profilaktik cerrahi ile olası malignite geliştikten sonra karşılaşılabilecek olan multimodal onkolojik tedavi yükünden de bireyi kurtarmaktır.

Bu yazıda herediter adenomatöz polipozis sendromlarındaki profilaktik cerrahi tedavi zamanlaması ve cerrahi prosedür seçenekleri gözden geçirilmektedir.

Familial adenomatöz polipozis sendromu

Adenokarsinoma dönüşen 100'den fazla adenomatöz polip ile karakterize otozomal dominant kalıtmıdır.² İnsidansı yenidoğanda 1/7.000-12000 ve K/E oranı eşittir.³ Polipler en sık yirmili yaşlarda ortaya çıkar.⁴ Son tanı FAP ailesinin tüm üyelerinde %65-90 oranında APC gen mutasyonu izlenir (Tablo 1). Ekstra-kolonik tutulum olarak epidermoid kistler, kemikte osteom, desmoid tümör, gastrik fundik polip, retinal pigment epitelde konjenital hipertrofi görülebilir.⁵ Beyin tümörü ve medulloblastomun eşlik ettiği varyantı Turcot Sendromu olarak bilinir. Histopatolojik özelliği poliplerde normal popülasyonda rastlanılmayan single kriptomli bölümlerinde görülen mikroadenom olarak

tanımlanan displastik veya adenomatöz epitel hücreleridir.²

	Ortalama tanı yaşı/yıl	Gen	Polip sayısı	Ortalama kanser riski %
FAP*	38-41	APC	>100	100
AFAP**	55-58	APC	10-99	69
MAP***	48-50	MUTHY	0-100	43-100

*Familial adenomatöz polipozis**Atenue familial adenomatöz polipozis***MUTHY ilişkili adenomatöz polipozis

Tanıda genetik testler; klinik tanının kesin olmadığı polipozisli bireylerin test edilmesi amacıyla, 10'dan fazla adenom veya ekstra-kolonik manifestasyonları olan fakat alta yatan patojenik mutasyonu olmayan bireyler için ve bir de bilinen germline mutasyonu olan bireyin ailesine sendromun teşhisini koymak için uygulanır. Şüpheli adenomatözis durumunda APC ve MUTHY gen mutasyon analizi yapılmalıdır.⁶ Sadece klinik tarama çeşitli nedenlere bağlı olarak (hastanın yaşına, belirli mutasyon ile ilişkili polipozisin şiddetine, ailenin bireyleri arasındaki fenotipik ekspresyon farklılıklarına) zaman zaman değişken olabilmekte ve güvenilir olmayabilmektedir.⁷ Polipozis zemininde geç başlangıçlı ve iyi sağ kalımla karakterize kodon mutasyonları mevcut iken (0-178 ve 312-412 arası) erken başlangıçlı ve agresif seyirli kodon mutasyonları (1249-1549 arası) da bulunmaktadır.⁸⁻¹¹

Etkilenen ailelerde sürveyans 12-15 yaşından itibaren başlatılmalıdır.^{12,13} Ağır polipozis yükü, şiddetli displazi, tubulovillöz histopatoloji, 5 mm'den daha büyük çoklu adenomlar ve kanama, diyare, gelişme geriliği, anemi ve ağır stres gibi komplikasyonlarda profilaktik cerrahi düşünülmelidir.¹⁴ Tedavide prokterektomili veya prokterektomisz kolektomiler önerilmektedir. Rektal adenom sayısı 20'den az, kolonik adenom sayısı 1000'den az, 1252-1464 arası genetik mutasyonlar var ise prokterektomi gerekmez.¹⁵ Bir Hollanda çalışmasında FAP hastalarında 3'kodonda mutasyonu olan hastaların 5'kodonda mutasyonu olanlara göre 1250 kat daha fazla rektum kanseri olma riski olduğu

bildirilmiş, bu hastalarda rektal polipozis ve total kolektomi sonrası sekonder rektal kanser riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir.^{13,16} Bununla birlikte iyi seçilmiş, adenomları 5 mm'den küçük olan, agresif abdominal desmoid aile öyküsü olan ve tam asemptomatik hastalarda profilaktik cerrahi ertelenebilir. Yine de FAP hastaları genelde 20' li yaşlarında opere edilirler, bu stratejinin sonucu olarak desmoid tümörler ve üst gis kanserleri bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadırlar.¹⁷

Atenüe familial polipozis sendromu (AFAP)

Adenomatöz yapıdaki polip sayısı 10-99 olup kalıtsal otozomal dominanttır. Genelde sağ kolonu tutma eğilimi fazladır. APC 'nin 5' gibi uzak proksimal ucundaki, 3' gibi uzak distal ucundaki ya da ekzon 9 gibi belirli lokalizasyonlarındaki mutasyonlardan kaynaklanır. Tam veya parsiyel delesyonlar AFAP 'a yol açar. Adenomların ortaya çıkma yaşı FAP 'tan 10-20 yıl geçtir (Tablo 2). Kümülatif kolorektal kanser (KRK) riski %69'dur. Ortalama görülme yaşı 55-58 'dir.⁶ Tedavide kolonoskopik polipektomiler yapıp yıllarca bu şekilde takip edilip hiç cerrahi gerekemeyen hastalar olabilmektedir. Endoskopik olarak kontrol edilemeyen hastalarda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Prosedür olarak total kolektomi-ileo rektal anastomoz veya rektumun etkilendiği klinik prezentasyonda restoratif proktokolektomi önerilen cerrahi prosedürlerdir. Total kolektomi uygulanmış ve rektumun bırakıldığı AFAP 'lı hastaları içeren bir çalışmada ortalama 7,8 yıllık takip sonucu rektumda ortalama 3-4 adet yeni polip geliştiği tespit edilmiş ve sadece bir hastada maligniteye dönüşüm bildirilmiştir.¹⁸

		Süreyans başlama yaşı/yıl	İnterval/ yıl	Yöntem
FAP*				
	kolon	12-15	1-2	fleksibl rekto-sigmoidoskopi
	üst gis	25-30	1-5	osefago-gastro-duodenoskopi
AFAP**				
	kolon	18-20	1-2	kolonoskopi
	üst gis	25-30	1-5	osefago-gastro-duodenoskopi
MAP***				
	kolon	25-30	1-2	kolonoskopi
	üst gis	30-35	polip sıklığına göre	osefago-gastro-duodenoskopi

*Familial adenomatöz polipozis sendromu**Atenue familial adenomatöz polipozis sendromu***MUTHY ilişkili atenue polipozis sendromu

Süreyans; cerrahi sonrası rektum veya ileal poşun yıllık endoskopik kontrolü, var ise ileostominin 2 yılda bir fizik muayenesini içerir.¹⁹

MUTHY ilişkili polipozis sendromu (MAP)

Otozomal resesif kalıtsaldır. Baz eksizyon tamir geni MUTHY'de biallelik patolojik varyant sonucu oluşur.²⁰ En yaygın formları Y179C ve G396D 'dir.²¹⁻²³ Toplum bazlı 8 çalışmanın sonucuna göre MAP hastalarının %35'inde hiç polip görülmezken, %22'sinde <10 polip bulunur. Ortalama KRK görülme yaşı 48 olup risk 50 yaşında %19, 60 yaşında %53'tür.²⁴ KRK hastalarının %1'inden azı MAP için homozigottur. Heterozigot olanlarda KRK riski %5-7 'lere yükselir. Predominant polip tipi adenom olmasına rağmen, multipl hiperplastik ve/veya sesil polipler de görülebilir. Üst GİS polipleri kliniğe eşlik edebilir. Osteomlar, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, diş kistleri, sebace bez tümörleri ile karakterize fenotipi Muir-Torre Sendromu olarak adlandırılmıştır.²⁵ Tamıda MUTHY patojenik germline mutasyonu açısından test yapılır. Biallelik bireylerin aileleri süreyansa alınır, monoallelik germline varyantlar kolon kanseri riskinde küçük bir artışla seyrettiğinden 1° akrabasında kolon kanseri görülen aile bireyleriyle uyumlu muamele edilirler. Süreyans 40 yaşından önce veya ailede KRK'in ilk tanısından 10 yıl

önce her 5 yılda bir yapılacak kolonoskopiler ile olur.²⁶ Tedavide endoskopik polipektomiler yapılır, endoskopilerin yeterli olmadığı vakalarda profilaktik kolektomi önerilir.

Polimeraz proofreading associated polipozis

Genç yaşta kolon ve endometrium kanserine yol açan yeni tanımlanan bir sendromdur. Erken başlangıçlı 858 hastanın incelendiği güncel bir çalışmada yeni bir POLD1 mutasyonu ve bilinen bir POLE mutasyonu tanımlanmıştır. Baskın olarak kalıtsal ve penetrasyon gücü yüksek görünmektedir.^{27,28} Tedavisi ve sürveyans ile ilgili konsensus yoktur. Poliplerin sıklığı kanser ve ekstra-kolonik fenotip henüz ortaya konamamıştır. Ancak yakın endoskopik sürveyans ve kolektomi gerekecek gibi görülmektedir.

Cerrahi prosedür

Fenotipik ekspresyon, penetrasyon derinlikleri ve hastalığın gelişimindeki farklılıklar profilaktik kolorektal cerrahi prosedürün içeriği ve zamanlamasının belirgin şekilde farklı olması gerektiğini göstermektedir. Cerrahinin kesin endikasyonları ispatlanmış veya şüpheli kanser ve endoskopik olarak kontrol edilemeyen semptomlardır. Göreceli endikasyonlar ise çoklu adenom, adenomların >6 mm olması, multipl polip yapısı nedeniyle kolonun net değerlendirilmemesi ve polip sayısından bağımsız olarak high-grade displazi bulunmasıdır. Uygun cerrahi prosedürün ne olması gerektiği halen tartışmalıdır ve seçim postoperatif fonksiyonel sonuçlar, preoperatif anal sfinkter durumu ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak yapılır. Tekniklerin hepsi malignite gelişim riskini azaltır, hayat kalitesini arttırır ve cerrahi deneyime bağlı laparoskopik veya açık olarak uygulanabilmektedir. Günümüzde mümkünse minimal invazif cerrahinin kullanılması önerilmektedir.⁶ Minimal invazif teknikler veya açık yöntemle ameliyat edilen hastaların postoperatif komplikasyon, anastomoz kaçağı, 30 gün içerisinde yeniden başvuru, re-operasyon ve stoma kapatılma oranları benzerdir.²⁹ Aynı çalışmada açık cerrahide konversiyon oranı %9 olarak belirtilmiş olup deneyimli ellerde geçirilmiş cerrahi öyküsü olsa bile geniş adhezyolizislerle mesane ve pelvik organlara erişim

sağlanabildiği ve ameliyatın minimal invazif cerrahi tekniklerle tamamlanabileceği belirtilmiştir.

Minimal invazif tekniklerin kullanımının peroperatif azalmış cerrahi travma ile sonuçlanıp postoperatif desmoid tümör gelişimi riskini azalttığı düşünülmektedir.³⁰ Cleveland Klinikte yapılan bir çalışmada; total kolektomi-ileorektal anastomoz (İRA) sonrası desmoid tümör oluşma riskinin restoratif proktokolektomi (RPK) uygulanan hastalardan az olduğu bulunmuş ve bu çalışmada minimal invazif teknikleri IRA grubunda daha düşük desmoid tümör gelişme riskine yol açtığı belirtilmiştir.³¹ Daha sınırlı abdominal travma oluşması ileride karın duvarı desmoid tümör oluşumu oranında bir azalmaya neden olabilir. Desmoid tümör gelişiminde minimal invazif cerrahi tekniklerin kullanımı ile oluşacak azalmış risk, profilaksi için majör cerrahi geçiren esasen sağlıklı FAP 'li genç hastalar için ek bir kazanımdır.³² Minimal invazif teknikler bilindiği üzere inflamatuvar mediatörlerin salınımının azalmasını sağlayarak açık tekniklerle kıyaslandığında iyileşmiş pulmoner fonksiyon, bağırsak hareketlerinde hızlı geri dönüş ve azalmış hastane yatış süresi de vaat etmektedirler.

Total proktokolektomi ve uç ileostomi nadiren birinci seçenektir. Tercih edildiği durumlar ise pelvik taban veya sfinkteri invaze eden kanser, kabul edilemeyecek düzeyde zayıf anal sfinkter fonksiyonu, desmoid tutulum veya mezozonun aşırı derecede kısa olmasına bağlı ileal poşun teknik olarak oluşturulamamasıdır. Bazen de proktektomi yapılması gereken hastalar tarafından bağırsak alışkanlıklarının günde 5-6 kez ile kalıcı olarak artacağı gerekçesiyle bilinçli bir şekilde tercih edilebilir.³³

Total Kolektomi ve İleorektal Anastomoz (TK-İRA); düşük rektal yüke sahip, 1000'den az kolorektal polipin ve 20'den az rektal adenomu olan hastalarda tercih edilebilir.^{14,34} TK-İRA sonrası rektumun insitu bırakılması ile özellikle FAP sonrası rektal kanser riskinin 10 yılda %4-8, 25 yılda %26-32 artacağını göz önünde bulundurmak gerekir.^{35,36} Güncel çalışmalarda risk dereceleri Cleveland klinikte %0

iken Mayo kliniğın serisinde %32 olup değişkenlik göstermektedir.³⁷ Yine Heiskanen ve Jarvinen'in yayınladığı seride bu oran %9 olarak belirtilmiş olup rakamların farklı olmasına rağmen kanser gelişme riskinin zamanla arttığı bir gerçektir.¹² Postoperatif dönemde rektal segmentin 6 ay-1 yıllık aralıklarla endoskopik takibi önerilir. 5 mm'den küçük adenomlar gözlenebilir ya da forseps ile çıkarılabilir. 5 mm'den büyük adenomlar ise snare ile eksize edilmiştir. Bununla beraber defalarca tekrarlanan fulgurasyon ve polipektomiler sonrası rektal kompliyansın azalması ve skar dokusu altında kalacak flat kanserleri tanımlama zorluğu söz konusu olabilir.³⁸ Progresif polipozis, intraepitelial neoplazi veya artan erken kanser riski söz konusu olan %20-50 arası hasta grubunda tamamlayıcı proktectomiye takiben terminal ileostomi veya ileal poşo-anal anastomoz (İPAA) uygulamak gerekir.³

Restoratif Proktokolektomi (RPK) prosedürü açık, minimal invazif, el yardımcı, laparoskopik yardımcı veya single insizyon yöntemleri ile uygulanabilmektedir ve ileal poşun oluşturulması ile ilgili olarak da çeşitli alternatifler mevcuttur (J, S, W poş gibi). Uygun endikasyonları; yeterli anal sfinkter fonksiyonu olması, fizyolojik defekasyon işlevini koruma arzusu, gerekirse çoklu cerrahi prosedürlerin hasta tarafından kabul edilmiş olması, sağlam distal marjin elde edilebilmesi ve acil durum arz eden klinik bulguların (kanama, intussepsiyon, obstrüksiyon gibi) bulunmamasıdır.³⁹

TK-İRA ile RPK arasında tercih yapılırken fonksiyonel sonuçların ve kliniğın göz önünde bulundurulması önerilir. Bazı çalışmalar RPK sonrası artmış bağırsak hareketi, pasif inkontinans, insidental kirlenme ve morbidite bildirirken, bazı çalışmalar da aksine fonksiyonel sonuçlar ve hayat kalitesini benzer olarak bildirmiştir.⁴⁰⁻⁴² Opere edilen 925 hastanın sonuçlarının incelendiği ve tercih sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada; TK-İRA'nın %68,2, RPK'nın %36,8 oranında uygulandığı görülmüştür.⁴³ 27 cerrahın katıldığı ve tercihlerinin sorgulandığı 1700'den fazla hastayı içeren bir diğer çalışmada ise TK-İRA'nın daha

fazla seçildiği sonucuna ulaşılmıştır.⁴⁴

Bu hastalarda özellikle bahsedilmesi gereken iki durum daha vardır; Desmoid tümör ve üst GIS'de polip gelişim olasılıklarıdır. Desmoid tümörler; non-metastatik lokal invazif myofibroblastik proliferasyondur ve FAP'lı hastaların yaklaşık %12-17 'sinde karşılaşılabilen bir durumdur.^{45,46} Kodon 1310-2011 arası APC mutasyonu olan hastalarda oluşma riski daha fazladır.⁴⁷ En sık lokalizasyonu ince bağırsak mezenteri ve karın duvarıdır.⁴⁸ Bir meta-analizde profilaktik cerrahi uygulanmış FAP hastalarının %80 'inde 40 yaş öncesi ve ameliyattan ortalama 3,2 yıl sonra (6 ay-9 yıl) desmoid tümör gelişimi görüldüğü ifade edilmiştir.³² Klinik veriler cerrahi girişim sonrası desmoid tümörlerin oluşumunun arttığı yönündedir. Desmoid hücreler üzerinde cerrahi travmayı taklit edecek şekilde gerçekleştirilen hücre travması sonrası myofibroplastik proliferasyonu ölçen bir çalışmanın sonucuna göre; fibroblastların FAP'lı olan hastalarda FAP'lı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anormal bir hücre yanıtı gösterdiği gözlemlenmiştir.⁴⁹ Minimal invazif cerrahi tekniklerin; cerrahi travmanın minimize edilmesi, ameliyatta daha az sıvı ve sıvı kaybı olması ve ameliyat sonrası dönemde karın duvarı geriliminin daha az olması nedenleri ile desmoid tümör gelişimini tetikleyecek mekanizmaları daha az uyararak desmoid tümör oluşma riskinin azalttığı düşünülmektedir.⁵⁰ İnce bağırsağın mezosunu tutan desmoidlerde eksizyon çoğu kez zor veya imkansızdır. Eğer bu amaçla geniş rezeksiyonlar yapılırsa bu kez de ileal poş uygulaması teknik olarak zor olabilmektedir.⁵¹ Desmoid tümörler rezeke edildiğinde de rekürrens oranı yüksek olup, tekrarlayan desmoid tümörler ilkinden daha agresif yapıda olabilmektedirler.

FAP'lı hastaların %80-90'ında duodenal veya periampuller adenom gelişme olasılığı mevcuttur ve bunların %36 'sında ileri polipozis, %3-5 'inde ise invazif kanser oluşabileceği belirtilmektedir.^{52,53} APC geninin ekzon 15 'inde özellikle kodon 1400 'ün distalindeki mutasyonların artmış üst GIS adenomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁵⁴ Üst GIS poliplerinin en sık lokalizasyonu periampuller bölgedir ve

hastaların takibine 25-30 'lu yaşlarda üst GIS endoskopisi ve şüpheli poliplerin biopsisi ile başlamalıdır. Duodenal poliplerin şiddetini ölçen ve günümüzde yaygın olarak kullanılan Spiegelman sınıflama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3). Buna göre poliplerin sayı, boyut, histolojik yapı ve displazi şiddetine göre 1-3 arası puan verilerek bir sınıflandırma yapılır ve uygulanacak tedavi şekline karar vermekte kullanılır.⁵⁵ Evre IV Spiegelmann hastalarda duodenal kanser riski on yılda %36'dır.⁵⁶ Sürveyans 3-6 ay sıklıkta üst gis endoskopileri ile sağlanır.⁵⁷ Sebati eden veya tekrarlayan, duodenal yüksek dereceli displazili ve Spiegelman evre IV adenomlarda pankreas koruyucu duodenektomi veya pankretiko-duodenektomi önerilmektedir.¹⁴

Tablo 3 Duodenal adenomatöz poliplerde Spiegelmann evreleme sistemi

puan	polip sayısı	boyut/mm	histoloji	displazi
1	<4	0-4	tübüler	hafif
2	5-20	5-10	tübülo-villöz	orta
3	>20	>10	villöz	şiddetli
evre	puan	sürveyans sıklığı/yıl		
0	0	4		
I	<4	2-3		
II	5-6	1-3		
III	7-8	6 ay-1 yıl		
IV	9-12	3 ay-6 ay		

SONUÇ

Hereditör kolorektal polipozis sendromlarına neden olan ilgili genin işlevi hakkında bilgimiz arttıkça, hedefe yönelik tedavi protokollerimiz gelişecektir. Mevcut şartlarda özellikle kolon ve rektum söz konusu olduğunda bağırsak epitelindeki hızlı turnover genetik tedavi için çok fazla umut vermemektedir. Gelecekteki genetik gelişmeler belki de profilaktik cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırabilir ve ekstra-kolonik manifestasyonların önlenmesine yardımcı olabilir.

Yayınlar

- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertson H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66:3:589-600. PMID:1651174
- Bussey HJR. *Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1975.
- Smith JC, Schaffer MW, Ballard BR, Smoot DT, Herline AJ, Adunyah SE, et al. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *J Cancer Ther* 2013;4:1:260-70. doi:10.4236/jct.2013.41033
- Vogelsang HE. Prophylactic surgery and extended oncological radicality in gastric and colorectal hereditary cancer syndromes. *Visc Med* 2019;35:4:231-9. doi:10.1159/000501919. Epub 2019 Jul 16
- Talbot IC, Burt R, Järvinen H, et al. *Familial adenomatous polyposis.* In: Hamilton SR, Aaltonen LA. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press 2000:120-5.
- Syngal S, Brand RE, Church MJ, Giardello FM, Hampel HI, Burt RW. ACG guidelines: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62. doi:10.1038/ajg.2014.435
- Vasen HF, Van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:9025:433-5.
- Marabelli M, Molinaro V, Abou Khouzam R, Berrino E, Panero M, Balsamo A, et al. Colorectal Adenomatous Polyposis: Heterogeneity of susceptibility gene mutations and phenotypes in a cohort of Italian patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20:12:777-85.
- Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, Lalloo F, Clancy T, Hill J, et al. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Gen* 2012;81:6:521-31.
- Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kernéis S, et al. Family history, surgery and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:10:1229-34.
- Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4:3:337-40.
- Heiskanen I, Järvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:9-13.
- Bulow C, Vasen HFA, Järvinen H, Björk J, Bisgaard ML, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:6:1454-60. PMID:11113066
- Church J, Simmgang C. 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.
- Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008;57:1:71-6. doi:10.1136/gut.2006.117796
- Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church J. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;1:227:57-62. doi:10.1097/00000658-199801000-00009
- Sinha A, Tekkis PP, Neale KF, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting intraabdominal desmoids in familial adenomatous polyposis: a single centre experience. *Tech Coloproctol* 2010;14:141-46.
- Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirid LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol* 2004;127:444-61. doi:10.1053/j.gastro.2004.05.003
- Saurin JC, Napoleon B, Gay G, Ponchon T, Arpurt JP, Boustiere C, et al. Endoscopic management of patients with familial adenomatous polyposis (FAP) following a colectomy. *Endoscopy* 2005;37:499-501. PMID:15844037.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;27:348:791-9. PMID:12606733
- Kim DW, Kim JJ, Kang HC, Jang SG, Kim Ki, Yoon HJ, et al. Germline mutations of the MYH gene in Korean patients with multiple colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1173.
- Miyaki M, Iijima T, Yamaguchi T, Hishima T, Tamura K, Utsunomiya, et al. Germline mutations of the MYH gene in Japanese patients with multiple colorectal adenomas. *Mutat Res* 2005;578:1:430-3. PMID:15890374
- Gómez-Fernández N, Castellví-Bel S, Fernández-Rozadilla C, Balaguer F, Muñoz J, Madrigal L, et al. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet* 2009;10:57. doi:10.1186/1471-2350-10-57.
- 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;308:5:485-92. doi:10.1001/jama.2012.8780.
- Zhang Y, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Chanock S, Welch R, et al. Genetic polymorphisms in base excision repair pathway genes and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2:353-8. PMID:16492928.
- Nielsen M, Hes FJ, Vasen HF, Van den Hout WB. Cost utility analysis of genetic screening in families of patients with germline MUTYH mutations. *BMC Med Genet* 2007;8:42.
- Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2012;45:2:136-44. doi:10.1038/ng.2503
- Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, Alza G, Castillejo A, Castillejo MI, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet* 2014;23:13:3506-12. doi:10.1093/hmg/ddu058.
- White I, Jenkins JT, Coomber R, Clark SK, Phillips RK, Kennedy RH. Outcomes of laparoscopic and open restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2014;101:9:1160-5. doi:10.1002/bjs.9535
- Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietrolusti M. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian registry of familial polyposis writing committee. *Semin Surg Oncol* 1994;10:3:225-34. doi:10.1002/ssu.2980100311
- Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999;86:9:1185-9. PMID:10504375
- Sinha A, Tekkis PP, Gibbons C, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Col Dis* 2011;13:1222-29. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x
- Guillien JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006;28:28:4642-60. PMID:17008706
- Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996;110:4:1028-3. PMID:8612989
- Vasen HF, Van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, De Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:9025:433-35. doi:10.1016/s0140-6736(96)01340-2
- Bertario L, Russo A, Radice P, Varesco L, Eboli, Spinelli P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis: Hereditary Colorectal Tumors Registry. *Ann Surg* 2000;231:4:538-43. doi:10.1097/00000658-200004000-00013
- Ambroze WL Jr, Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum* 1992;35:12-5. PubMed: 1310269
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
- Geisler DP, Condon ET, Remzi FH. Single incision laparoscopic total proctocolectomy with ileopouch anal anastomosis. *Colorectal Dis* 2010;12:9:941-3. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02115.x. PMID:19895601
- Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Ooserveld P, Vasen HF. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1999;230:5:648-654. PMID:10561088
- Madden MV, Neale KF, Nicholls RJ, Langrebe JC, Chapman PD, Buessey, et al. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1991;78:7:789-92. PMID:1651799
- Soravia C, Klein L, Berk T, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS, et al. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:8:1028-33.
- Ardoino I, Signoroni S, Malvicini E, Ricci MT, Biganzoli EM, Bertario L, et al. Long-term survival between total colectomy versus proctocolectomy in patients with FAP: a registry-based, observational cohort study. *Tumori* 2020;106:2:139-48. doi:10.1177/0300891619868019.
- Doss F, Morris AM, Wilson AR, Baxter NN. Life after surgery: surgeon assessments of quality of life among patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2018;61:10:1217-22. doi:10.1097/DCR.0000000000001146.
- Soravia C, Berk T, McLeod RS, et al. Desmoid disease in patients with familial adenomatous

- polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:363-9.
46. Penna C, Turet E, Parc R, et al: Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:263-8.
47. Bertario L, Russo A, Sala P, et al: Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;21:1698-1707.
48. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F, et al; Hereditary Colorectal Tumours Registry. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001;95:102-7.
49. Sinha A. Characterisation of desmoids in familial adenomatous polyposis. Thesis. Imperial College London 2010. <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/bitstream/10044/1/6359/>
50. Chittleborough TJ, Warriker SK, Heriot AG, Kalady M, Church J. Dispelling misconceptions in the management of familial adenomatous polyposis. *ANZ J Surg* 2017;87:441-5.
51. Church JM: Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: Report of four cases. *Dis Colon Rectum* 1998;41:661-3.
52. Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, et al: Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992;35;12:1170-3.
53. Wallace MH, Phillips RK: Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;85:742-50.
54. Heiskanen I, Jarvinen HJ: Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:157-62.
55. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2;8666:783-5.
56. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50;5:636-41.
57. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scozec JY, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004;22;3:493-98. doi:10.1200/JCO.2004.06.028