

Familiyal Adenomatöz Polipozis: Üç Kardeşin Sunumu

FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: REPORT OF THREE MALE SIBLINGS

Dr. Hayrullah DERİCİ,^a Dr. Tuğrul TANSUĞ,^a Dr. Enver REYHAN,^a Dr. Cemal KARA,^a
Dr. Okay NAZLI,^a Dr. Ali Doğan BOZDAĞ^a

^a3. Genel Cerrahi Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP), gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde gelişebilen, ancak özellikle kolon ve rektumda çok sayıda adenomatöz poliplerin bulunması ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. Hücre büyüme hızını kontrol eden önemli bir gen olan adenomatöz polipozis kolinin normal fonksiyonunun engellendiği bir genetik mutasyon sonucunda oluşur. Kolon polipleri genç yaşlarda kanserleşebilirse de bu durum genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarda ortaya çıkar. Kırk yaşından önce, hemen tüm tedavi edilmemiş hastalarda kolon kanseri gelişir.

Bu çalışmada kliniğimizde FAP tanılı ve 2'sinde kolorektal kanser, diğerinde ise intramukozal kanser gelişmiş olan 3 kardeşe uygulanan cerrahi yaklaşımlarımızı sunmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Adenomatöz polipozis coli; kolorektal kanser; restoratif proktokolektomi

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant syndrome, where polyps develop throughout the gastrointestinal tract, particularly the colon and the rectum. It is due to a genetic mutation that interferes with the normal function of adenomatous polyposis coli, an important gene that controls the rate of cells growth. Although colon polyps may become cancerous during the teenage years, this happens more commonly in the second and third decades. By age 40, almost all untreated patients will have developed colon cancer.

We aimed to present our surgical approach towards 3 male siblings, 2 of which had developed colorectal cancer, and one had intramucosal cancer with the diagnosis of FAP.

Key Words: Adenomatous polyposis coli; colorectal neoplasms; proctocolectomy, restorative

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:629-632

FAP, gastrointestinal sistemde özellikle kolon ve rektumda çok sayıda adenomatöz poliplerin bulunması ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur.¹⁻³ Bu sendromdan sorumlu adenomatöz polipozis coli (APC) geni, 5. kromozomun uzun kolunda (5q21-22) lokalizedir.^{1,3} Bu geni taşıyan bireyler genellikle puberteye kadar asemptomatiktir ve bu dönemde polipler ortaya çıkmaya başlar. Geniş serilerde kolorektal poliplerin sıklığı ve biyolojik davranışına bağlı olarak 30 ve 40'lı yaşlarda ma-

linite geliştiği bildirilmekte ise de nadiren 11-12 yaşlarındaki çocuklarda da kolorektal kanser geliştiği bildirilmektedir.^{1,3,4} Hastalara profilaktik kolorektal rezeksiyon uygulanmadığı takdirde kanserleşme riski %100'dür.¹⁻⁴

Bu çalışmada kliniğimizde FAP tanılı ve 2'sinde invaziv kolorektal kanser, diğerinde ise intramukozal kanser gelişmiş olan 3 kardeşe uygulanan cerrahi yaklaşımlarımızı sunmak amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk bir yaşındaki erkek hasta 2 yıldan beri devam eden karın ağrısı yakınmalarına son ayda karında şişlik, gaz-gayta çıkaramama ve rektal kanama şikayetleri eklenmesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Rektal tuşede linea dentata seviyesinde tümoral kitle palpe edildi. Hastaya yapılan kolonoskopik incelemede sol kolon ve rektumda

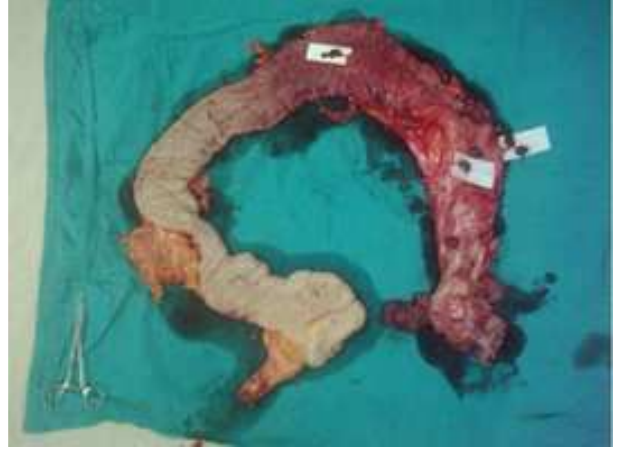
Geliş Tarihi/Received: 18.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hayrullah DERİCİ
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. Genel Cerrahi Kliniği, İZMİR
hayrullahderici@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

multipl polipler ve distal rektumda pasaja kısmen izin veren polipoid tümöral kitle tespit edildi. Kitleden alınan biyopsi tübülovillöz adenom ve adenokarsinom olarak rapor edildi. Bilgisayarlı batın tomografisinde rektumda ileri derecede duvar kalınlaşması ve serozaya uzanan kitlesel lezyon görüldü. Hastanın öyküsünde babasının hastaliksız olduğu; annesi, her iki dayısı ve teyzesinin FAP ve kolon kanseri nedeniyle ameliyat olduğu ve ameliyattan 2 yıl sonra eksitus oldukları, teyzesinin kızının ise yine FAP nedeniyle başka bir merkezde ameliyat edildiği ve halen sağ olduğu öğrenildi. Hastanın 28 ve 33 yaşlarında 2 erkek kardeşinin olduğu öğrenildi ve tetkik edilmek üzere polikliniğimize başvurması önerildi. Hastanın ameliyat öncesi yapılan üst gastrointestinal endoskopisi normal olarak değerlendirildi. Hastaya uygulanan laparotomide distal rektumda tümöral kitle ve sol kolonu dolduran multipl polipler palpe edildi. Karaciğer 7. segmentte 1 adet metastaz saptandı. Hastaya total proktokolektomi ve uç ileostomi uygulandı, 3 aylık adjuvan kemo-radyoterapi sonrası karaciğer metastazına segmenter rezeksiyon uygulandı. Patolojik inceleme, kolonda multipl tübülovillöz adenomlar ve rektumda adenokarsinom, karaciğerde ise adenokarsinom metastazı olarak rapor edildi. Postoperatif dönemi sorunsuz geçen hasta, adjuvan kemoterapi sonrası yakın takibe alındı. Resim 1'de total proktokolektomi uygulanan olguda distal rektum tümörü ve kolon mukozasındaki polipler görülmektedir.

Ameliyattan 1 ay sonra polikliniğimize başvuran ortanca kardeşin, karın ağrısı ve zaman zaman ishal, son 5 aydır kanlı dışkılama şikayeti olduğu, küçük kardeşin ise herhangi bir yakınması olmadığı öğrenildi. Her iki olguya fizik muayenede rektumda polipler saptanması üzerine kolonoskopi ve gastroduodenoskopi uygulandı. Gastroduodenoskopik incelemeler her iki olguda da normal olarak değerlendirildi. Ortanca kardeşin kolonoskopik tetkikinde kolonda 3-6 mm çapında multipl poliplerin olduğu, ayrıca sigmoid kolonda polipoid tümöral kitlenin olduğu görüldü. Yapılan biyopsi tübülovillöz adenom ve adenokarsinom olarak rapor edildi. Küçük kardeşte ise kolonda multipl milimetrik polipler tespit edildi ve endoskopik biyopsi materyali ise yine



Resim 1. Total proktokolektomi uygulanan olguda distal rektum tümörü ve kolon mukozasındaki polipler.



Resim 2. Sigmoid kolon tümörü olan olgudaki rektum ve anal kanal mukozasındaki multipl polipler.

tübülovillöz adenom olarak rapor edildi. Her iki hastaya 3 gün arayla cerrahi girişim uygulandı. Küçük kardeşe rektumda birkaç adet milimetrik polip tespit edilmesi üzerine restoratif proktokolektomi (RPK) ve ileo-anal poş anastomoz (J poş), ortanca kardeşe ise sigmoid kolonda serozayı aşmış ve pasaja kısmen izin veren tümöral kitleyle birlikte linea dentataya kadar tüm rektumda multipl polipler saptanması üzerine total proktokolektomi ve uç ileostomi uygulandı. Her iki hastanın postoperatif dönemi olağan seyretti. Ortanca kardeşin rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde kolonda tübülovillöz adenomlar ve sigmoid kolonda adeno-

karsinom, küçük kardeşin ise tübülovillöz adenom ve 1 cm çaplı poliplerin birinde intramukozal karsinom saptandı. Resim 2’de, ortanca kardeşteki sigmoid kolon tümörü, rektum ve anal kanal mukozasındaki multipl polipler görülmektedir.

Tartışma

Kolorektal kanser, genetiği en iyi ortaya konmuş malignitelerden birisidir. Kolorektal kanserlerin %90’dan fazlasının bir adenomdan başlayıp, belli süreçlerden sonra invaziv kanser aşamasına geldiği (adenom-karsinom ardışıklığı) ortaya konmuştur.^{1,3,4} Herediter kolorektal kanser sendromları sıklıkla erken yaşlarda ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren maligniteler olup, FAP ve herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromu gibi 2 majör tipi vardır. Tüm kolorektal kanserlerin %3’ünün FAP nedeniyle geliştiği bildirilmektedir.² Çocuklarda oluşan kolorektal kanserler genelde ileri evrede görülmekte ve daha kötü seyir göstermektedir.⁴

Genç hastalarda başlangıçta az olan polip sayısı, ilerleyen yıllarda süratle artarak tüm kolon ve rektum mukozasını kaplar. Otuzlu yaşlarda kadar yüzlerce, hatta binlerce polipin ortaya çıktığını bildirmektedirler.^{1,3} Bir hastada kolonda 100’den fazla adenomatöz polip saptanması tanı için yeterli kabul edilmektedir.^{1,3} Moleküler tanı ise, belirtileri olmayan aile bireylerinde APC geninde mutasyon saptanmasıyla konmaktadır.^{1,4} Aileye moleküler genetik analizi yapılması önerildi, ancak bu analiz teknik ve yüksek maliyet nedeniyle yapılamadı.

FAP’lı olgularda polipler, genellikle 1 cm’den küçük çaptadır.¹ Poliplerin çap ve sayısının, kanser gelişimi ve yayılımıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Debinski ve ark. kolorektal mukozada 1000’den fazla polipin olduğu olgularda kolorektal kanserlerin 2.3 kat daha sık görüldüğünü bildirmektedirler.⁵ Polipler histopatolojik olarak tübüler, tübülovillöz veya villöz adenom tipinde, saplı veya sapsız olabilirler. Adenomatöz poliplerden 10-15 yıl içinde kolorektal kanser geliştiği ve daha çok sol kolon ve rektumda yerleşim gösterdiği bildirilmektedir.^{1,2,4} Çalışmamızda ameliyat öncesi 3 kardeşin 2’sinde kolorektal kanser saptandı. Küçük kardeşin ise RPK materyalinin patolojik inceleme-

sinde sol kolondaki poliplerden birinde intramukozal karsinom tespit edildi.

FAP’da kolon ve rektum mukozası dışında; mide, duodenum, ampulla vateri ve ileumda da poliplerin görülebildiği bildirilmektedir.^{1,4} Bulow ve ark., FAP’lı olgularda mide fundus poliplerini olguların %52-88’inde, duodenal polipleri ise %64-84’sinde gördüklerini bildirmektedirler.⁶ Mide fundus polipleri iyi huylu hamartomatöz polipler olup genelde malign dejenerasyon göstermez, ancak antral polipler premaligndir. Duodenum ve periampuller bölgede papilla çevresindeki poliplerin de malign dejenerasyon riski fazladır. Mide ve duodenal polipler genellikle asemptomatiktir, belirti verdiklerinde ise çoğu kez ilerlemiş kanser söz konusudur. Jejunum ve ileumda görülen adenomatöz poliplerin genelde malignleşme eğilimi yoktur.^{3,6} FAP’lı hastalarda kolorektal kanserler dışında tiroid, karaciğer, safra kesesi ve safra yolları, pankreas ve adrenal tümörlerinin normalden daha sık görüldüğü bildirilmektedir.⁴ Bu olgularda kolorektal kanserlerden sonra, en sık görülen malignitenin duodenum periampuller kanserleri olduğu bildirilmektedir.^{4,6} Çalışmamızda 3 hastamıza yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde polip ve maligniteye rastlanılmadı.

Hastalar kanlı dışkılama, ishal, karın ağrısı, zayıflama, kilo kaybı gibi semptomlarla kliniğe başvururlar. Aile öyküsü olan bireylerin tarama programlarında FAP tanısı yaklaşık 22 yaşına kadar konmuş olur, oysa semptomlar oluştuğunda tanı konma yaşı yaklaşık 38’dir. Bu da tarama programlarının önemini vurgulamaktadır.⁷ Hastaların birinci derece yakınlarında olgular asemptomatik dahi olsalar mutlaka tetkik edilmeli, klinik bulgusu ve şikayeti olmayan risk taşıyan aile bireyleri 10-12 yaşlarında tarama programına alınmalıdır. Polipler kalın bağırsakta eşit dağıldığından, taramada proktosigmoidoskopi yeterlidir.^{1,3,7} FAP’lı hastaları saptamak için non-invaziv, ucuz bir tarama testi olarak oftalmolojik muayene önerilmekte ve bunlarda retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi aranmaktadır. Bu hastalarda fundus lezyonları doğumdan hemen sonra ortaya çıkmaktadır.⁷

Bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç olan Sulindac, siklooksijenaz enzimi inhibisyonuyla polip sayısını ve büyüklüğünü azalttığı, ama adenomatöz değişikliklerin gelişmesini ve adenom-karsinom ardışıklığını bozmadığı bildirilmektedir.^{5,7} FAP'lı olgularda tek tedavi şansı cerrahidir ve profilaktik cerrahi 20 yaşından önce yapılmalıdır. RPK ile ileal poş-anal anastomoz (İPAA) ya da total proktokolektomi ile kalıcı ileostomi ve rektumun yerinde bırakıldığı total kolektomi, rektal mukozektomi ve endo-anal ileorektal anastomoz (İRA) tercih edilen başlıca cerrahi girişimlerdir.¹ Ameliyat tipinin seçimini hasta ve hekim tartışarak birlikte kararlaştırılmalıdır. Seçkin tedavi total proktokolektomi ve İPAA'dır.^{1,3,7} Böylece kolorektal kanser gelişme riski ortadan kaldırılır ve normale yakın dışkılama işlevleri korunur. İlk olarak 1978'de ülseratif kolitin cerrahi tedavisinde Parks ve Nicholls tarafından bildirilen RPK ve İPAA yöntemi ilerleyen yıllarda FAP cerrahisinde de birçok merkez tarafından kabul görmüştür.⁸ İPAA, günümüzde en sık tercih edilen ameliyat olmasına rağmen cerrahi teknikle ilgili ve koruyucu bir ileostominin gerekliliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Fazio ve ark., İPAA ameliyatlarında olabilecek anastomoz kaçağı ve sonrasında pelvik sepsis ya da poşitisin yüksek morbidite ve mortalitesinin koruyucu ileostomi ile minimale indirilebilir olduğunu ve İPAA ameliyatlarına %80 sıklıkla geçici ileostomi ilave ettiklerini bildirmektedirler.⁹ Biz de RPK ve İPAA uyguladığımız olgularda koruyucu ileostomi uygulamaktayız.

Total proktokolektomi ve kalıcı ileostomi ameliyatı ise günümüzde, ancak distal rektum tümörlerinde, distal rektuma dek yayılan multipl polipler ve fekal inkontinans varlığında tercih edilmektedir.^{1,7,9} Çalışmamızda FAP'lı 1 olguda distal rektum tümörü, diğerinde ise linea dentataya dek uzanan multipl polipler saptandığı için total proktokolektomi ve ileostomi ameliyatı tercih edildi. Rektumda poliplerin bulunmaması ya da az sayıda olması ve hastanın ömür boyu takipte kalacağına bilincinde olması durumunda total kolektomi, rektal mukozektomi ve endo-anal İRA tercih

edilebilir. Rektumun yerinde bırakılması defekasyon ve cinsel yaşam kalitesi açısından en önemli avantajıdır.^{5,7} Ancak bu olgular İRA'dan sonra ve Sulindac tedavisi altında, yakın takibe alınmalıdırlar.¹ Postoperatif dönemde olguların çoğunda rektumda çok sayıda polip ve %12-43 oranında metakron kanser geliştiği bildirilmesi nedeniyle, giderek daha az tercih edilen bir yöntem olmaktadır.^{2,3} Laparoskopik proktokolektomi ve ileostomi, ilk olarak Peters tarafından 1992 yılında ülseratif kolitli 1 olguya uygulandıktan sonra, giderek artan sayıda ileri laparoskopi uygulayan merkezlerin tercihi olmaya başlamıştır.¹⁰

Sonuç olarak FAP, erken tanı konup tedavi edilmediğinde kanserleşme oranı %100 olan bir hastalıktır. Aile öyküsü olan bireyler yakın izlemde tutulmalı, periyodik rektosigmoidoskopik inceleme yapılmalı ve malignite gelişmeden gerekli cerrahi tedavisi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kadmon M. Preventive surgery for familial adenomatous polyposis coli. *Chirurg* 2005;76:1125-34.
2. Tunca B, Menigatti M, Benatti P, Egeli U, Cecener G, Pedroni M, et al. Investigation of APC mutations in a Turkish familial adenomatous polyposis family by heteroduplex analysis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:567-71.
3. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 2000;18:314-23.
4. Jerkic S, Rosewich H, Scharf JG, Perske C, Fuzesi L, Wilichowski E, et al. Colorectal cancer in two pre-teenage siblings with familial adenomatous polyposis. *Eur J Pediatr* 2005;164:306-10.
5. Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996;110:1028-30.
6. Bulow S, Alm T, Fausa O, Hultcrantz R, Jarvinen H, Vasen H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:43-6.
7. Terzi C, Füzün M. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.p.1234-42.
8. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978;2:85-8.
9. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120-7.
10. Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: Report of two cases. *J Laparoendosc Surg* 1992;2:175-8.