

Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları

Prof. Dr. Vedat GÖRAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

ADENOMA-KARSİNOMA HİPOTEZİNDE SON GÖRÜŞLER

Polip, gastrointestinal traktüste lümeneye doğru çıkıntı yapan oluşumlara denir. Yani, mukozal yüzeyin luminal protrüzyonu veya elevasyonu polip olarak adlandırılır. Literatürde ilk polip vakası, yaklaşık 300 yıl önce rapor edilmiştir (1). Klinikte karın ağrısı, kanama, anemiye ait semptomlar yapabilir. Özellikle adenomatöz polipler, malignleşme riski taşırlar. Adenomatöz poliplerin erken tanısı ve çıkarılması, gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser insidansını azaltmaktadır. Poliplerin, kolonik mukozada normal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyondaki veya apoptozisin herhangi bir basamağındaki yetersizlik sonucu, oluştuğu sanılmaktadır. Normal kolon kriptalarında sadece kriptin alt 1/3 teki kolonositler proliferer olur. Adenomalarda, hücre proliferasyonu kriptanın üst bölümüne doğru uzanmaktadır. Genelde, adenomaların, kolon epitelindeki anormal bir hücrenin monoklonal ekspansiyonundan geliştiği düşünülmektedir.

KOLOREKTAL POLİPLERDE SINIFLANDIRMA:

Kolon polipleri, başlıca 3 gruba ayrılır:

- 1) Neoplastik polipler
 - 2) Non-neoplastik polipler
 - 3) Submukozal lezyonlar
- 1) Neoplastik Mukozal Polipler:

A) Adenoma

- Tubuler adenoma
- Tubulovillöz adenoma
- Villöz adenoma

B) Karsinoma

1) Noninvazif karsinoma

- a) Karsinoma insitu: İntrakriptal hücre proliferasyonu ile birlikte. Bazal membran intaktır.
- b) İntramukozal karsinoma: Neoplastik hücre fokusu, BM ötesinde ve mukozanın L. propriası içinde bulunur.

2) İnvazif Karsinoma

2) Non-neoplastik Mukozal Polipler:

- Hiperplastik polip
- Jüvenil polip
- Peutz-Jeghers polipleri
- İnflamatuvar polipler
 - İBH
 - Bakteriyel enfeksiyonlar veya amebiazis
 - Shistosomiazis
 - Çap polipozis

3) Submukozal lezyonlar:

- Colitis cystica profunda
- Pneumatosis cystoides intestinalis
- Lenfoid polipler
- Lipomalar
- Karsinoidler
- Metastatik neoplazmlar
- Diğer nadir lezyonlar

Ayrıca, şekillerine göre de, sesil (sapsız) polip, pedinküllü (saplı) polip, flat (düz) polip olarak da sınıflandırılır.

Kolorektal polipler, klinik verilere göre de değişik bir şekilde sınıflandırılmaktadır(2).

1) Sporadik Polipler:

a) Non-neoplastik polipler

- Hiperplastik (metaplastik)
- İnflamatuvar polipler
- Jüvenil polipler
- Lenfoid polipler

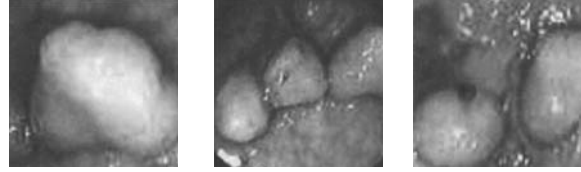
b) Neoplastik polipler

- Adenoma
- DALM (Dysplasia-associated lesion or mass)

2) Hereditör Polipler ve Polipozis

- Non-neoplastik Polipler
 - Hiperplastik Polipler
 - Jüvenil Polipozis
 - Peutz-Jeghers Sendromu
- Neoplastik Polipler
 - HNPCC
- Neoplastik Polipozis
 - FAP
 - Flat Adenoma Sendromu

ADENOMALAR



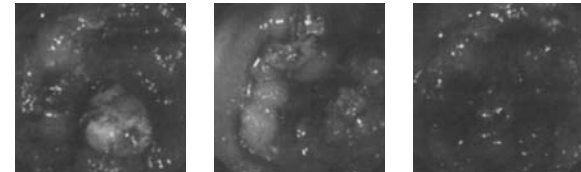
Tubüler Adenoma



Tubulovillöz adenoma



Villöz adenoma



Resim 1. Adenomaların kolonoskopik görünümü

A) NEOPLASTİK POLİPLER

Adenomalar

Poliplerin çoğu, adenomatoz poliplerdir. Adenomatoz polipler, ABD'de 50 yaş ve yukarısında genel popülasyonda, % 25-40 oranında görülmektedir (Resim 1). Bu poliplerin önemi, malign dejenerasyona dönüşmesidir. Batı popülasyonunda, birçok kolorektal kanser, adenomalardan gelişmektedir.

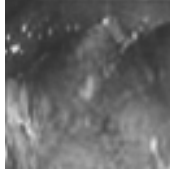
• Adenoma, predominant glandüler paternin histolojik yapısına göre sınıflandırılır. Tubuler adenoma % 80-86, tubulovillöz adenoma % 8-16, villöz adenoma % 3-16 oranında görülmektedir. Tubüler adenomalar genelde 1 cm'den küçük olan poliplerdir. Villöz adenomalar biraz daha büyük yapıdadır. Polip büyüklüğü sol kolonda ve kolon Ca'nın sık olduğu bölgelerde daha fazladır. Bütün kolorektal adenomalar displaziktir (Tablo 1).

NON-NEOPLASTİK POLİPLER

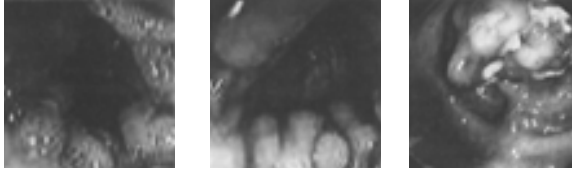
Hiperplastik polip



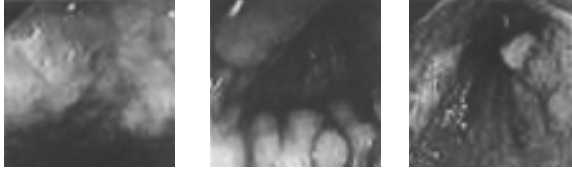
Peutz-Jeghers sendromunda hamartomatöz polip



Crohn hastalığında iltihabi polipler



Colitis ülserozada iltihabi polipler



Resim 2. Non-neoplastik poliplerin koloskopik görünümü

Adenomaların malign potansiyeli, a) büyüklük b) histolojik tip c) displazi derecesi ile ilişkilidir. Tubüler adenomalar hafif displazik, villöz adenomalar daha fazla displaziktir. Büyük polip, villöz histoloji ve high grade displazi varsa, polip, o kadar fazla malign potansiyel içerir.

Flat adenomalar; İlk olarak, Muto ve ark. tarafından tarif edilmiştir(3). Makroskopik olarak, düz veya ortası deprese (deprese adenoma) olabilir. Genelde, multipl ve 1 cm'den küçüktür, endoskopide gözden kaçabilir. Malignleşme riski yüksektir.

Adenom Büyüklüğü Displazi Derecesi

Diminutive polipler, 5 mm veya daha küçük poliplerdir. Endoskopide sık olarak görülür. İnvazif karsinoma içermezler. %1'den azı villöz yapı veya şiddetli displazi içerir. Asemptomatik kişilerde rektosigmoidoskopi yapılarak diminutive polip saptandı-

TİP	Adenom Büyüklüğü			Displazi Derecesi		
	< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm	Hafif	Orta	Şiddetli
Tubuler	% 76	% 20	% 4	% 88	% 8	% 4
Tubulovill	% 25	% 46	% 29	% 58	% 26	% 16
Villöz	% 14	% 26	% 60	% 41	% 38	% 21

ğında ve bunlara full kolonoskopi yapıldığında, % 33 oranında, başka bir çalışmada % 24-34 oranında, senkronöz proksimal polipler saptanmıştır.

ADENOMA - KARSİNOMA HİPOTEZİ

Günümüzde adenomaların nasıl kansere dönüştüğü merak edilmekte, bu hususta bir çok görüş ileri sürülmektedir (4,5). Bu görüşlerden bazıları şunlardır:

1) Epidemiyolojik deliller: Adenomaların bir toplumda görülme sıklığı, o toplumda ki kolon kanseri prevalansı ile paraleldir. Toplumda kolon Ca insidansı fazla ise, o toplumda adenoma insidansı da fazladır. Adenoma prevalansı, düşük kolon Ca riskli bölgeden, yük-sek riskli bölgeye göç edenlerde artmaktadır. Adenoma ve kolon Ca prevalansı, ayrıca, yaş ile de artmaktadır. Yaş dağılımı eğrisine göre, adenomalar, kanserden 5-10 yıl önce oluşmaktadır. Sporadik adenomada bile polip-kanser intervali en azından 4 yıl, FAP'de ise 10-12 yıldır.

2) Klinikopatolojik deliller: Kanserlerin, adenomalardan geliştiği gösterilmiştir. National Polyp Study grubunun çalışmasına göre, adenomaların polipektomi ile çıkarılması, kanser insidansını azaltmıştır. Ayrıca, proktosigmoidoskopik tarama, rektal kanser mortalitesini ve insidansını azaltmıştır.

3) Moleküler genetik deliller: Adenoma-karsinoma hipotezinde, onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu önemli rol oynamaktadır (Şema 1, 2). Kolonik neoplazmlarda en sık görülen onkogen değişikliği, k-ras onkogende olur. Bu onkogen, gende nokta mutasyonuna yol açar. Küçük adenomaların % 9'unda, 1 cm'den büyük adenomaların % 58'inde, kolon Ca'da % 47 oranında k-ras gen mutasyonu vardır. K-ras aktivasyonu, tümörögenizde ara basamakta rol oynar ve polipoid growth pateme katkıda bulunur. Ancak, büyük sayıda adenom veya kanserlerin k-ras gen mutasyonu içermemesi, diğer genetik olayların rolünü düşündürür.

Tümör süpresör genler, normalde tümör gelişimini

Tablo 1. FAP ve varyantlarının özellikleri

SENDROM	POLİPLER	EXTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER	GENETİK LEZYON
Klasik FAP	Kolonik adenoma Duodenal adenoma Jejunoleal adenoma Gastrik fundus bez hiperplazisi İleal lenfoid polipler	Mandibüler osteoma Dental anormallikler	APC gen mutasyonu
Gardner's varyantı	FAP gibi	Mandibula, kafatası, akciğer ve kemiklerde osteoma CHRPE* Desmoid tümörler Epidermoid kistler Fibroma, lipoma Thyroid, adrenal, hepatobiliyer tm	FAP gibi
Attenüe FAP	Kolonik adenoma Duodenal periampuller adenoma Gastrik fundus bez hiperplazisi	Mandibuler osteoma (nadir)	5' bölgesinde APC mutasyonu
Turcot's varyantı	Kolonik adenomalar	Medulloblastoma CHRPE (Retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi) Glioblastoma multiforme	FAP gibi DNA mismatch repair enzim mutasyonları

süprese eden genlerdir. Kolorektal neoplazilerde, bu genler, sık olarak inaktive edilmiştir (mutasyon, allelik delesyon v.s sonucu). 5q, 18q ve 17p kromozomunda lokalize tümör süpresör genin fonksiyon kaybı, kolorektal tümörogenesisde önemli rol oynar. Cyclo-oxygenase'ların (COX1 ve COX2) aşırı ekspresyonu ve DNA hipometilasyonu da, sorumlu tutulan diğer faktörlerdir.

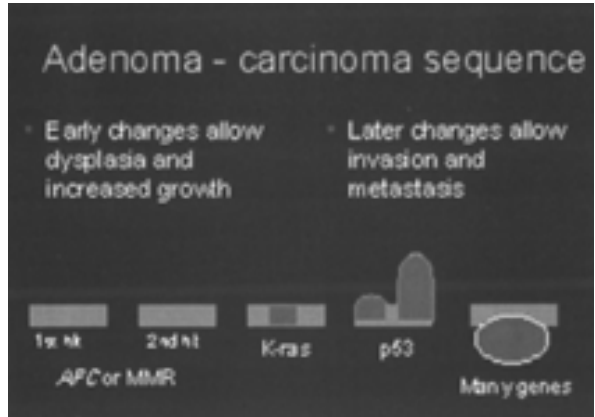
SMAD4, bir tümör süpresör gen olup, 18q21 kromozomunda bulunur. SMAD4 genindeki mutasyon, normal inhibitör TGF- β yolunda regülasyon bozulmasına ve sonuçta stromal proliferasyona neden olur. Muhtemelen, geç adenoma devresinde, etkili olmaktadır. SMAD4 mutasyonu, kolorektal kanserlerin % 15'inde bulunmaktadır (4).

APC gen (5. kromozomun uzun kolunda bulunur) mutasyonu veya bu genin kaybı, ilişkili hücrelerde artmış hücresel büyümeye, FAP veya sporadik adenomalarda, kanser gelişimine neden olur.

Diğer bir tümör süpresör gen, DCC (Deleted in Colon Cancer) dir. 18. kromozomda lokalizedir. Bunun kaybı, adenoma-kanser ilişkisinin geç döneminde rol oynar. Bu lokusun delesyonu, tubülo-vilöz adenomalarda % 11-13, kanser foku olan adenomalarda % 47, kolon kanserinde % 73 oranında bulunmuştur.

17p kromozomda allelik delesyon (p53 geninde), kolorektal kanserde en sık allelik delesyondur. Bu olay, adenoma-kanser progresyonunun belki de geç döneminde rol oynar.

HNPCC'de, DNA'nın mismatch repair (MMR) genlerinde mutasyon vardır. Bu enzimlerdeki mutasyon sonucu, microsatellite instability oluşur ve sporadik kolon Ca'da % 15, HNPCC'de gelişen kolon Ca'da % 85 oranında görülür. Bu yüzden, microsatellite instability, adenoma-karsinoma gelişiminde rol oynayabilir (Şema 1).



Şema 1. Adenoma-karsinoma gelişme hipotezi.

Sonuç olarak, APC geninde mutasyonlar ve DNA metilasyonu, epitel hücrelerinin hiperproliferatif olmalarına neden olur. Daha sonra, k-ras onkogendeki mutasyonların birikimi ve p53 ile DCC tümör süpresör genlerindeki delesyonlar, hücre atipiyeye neden olmakta ve neticede malignite gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Adenoma prevalansı: a) popülasyona özgü nedenler ve b) yaş ile ilgilidir. Adenomaların prevalansı, kolon Ca'nın sık olduğu toplumlarda daha fazladır. Japonya'da adenom riski düşük iken, kolon Ca'nın yüksek olduğu Hawai'ye göç eden Japonlarda, bu oran daha yüksektir. Yine Japonya'da kolon Ca'nın yüksek olduğu yörelerde, adenom insidansı da yüksektir. Yaş artıkça, adenom sıklığı, sayısı, displazi ve büyüklük de artmaktadır (6).

Otopsielerde adenomalar, kolorektal bölgede uniform olarak bulunmuşken, semptomatik ve asemptomatik kişilerdeki kolonoskopi incelemelerinde farklı dağılım oranı bulunmuştur. Genelde, distal bölgede adenom daha sık görülmektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

1) Genetik yatkınlık: Herediter polipozis ve herediter nonpolipozis sendromları, buna örnektir. Kolorektal adenoma bulunanların 1. derece akrabalarında, normale göre 2-3 kat daha fazla adenoma bulunmaktadır. İkizlerde ve adenomatoz polipozisli hastaların ailelerinde de, risk fazladır.

2) Diyet ve yaşam stili: Lifli diyet, bitkisel yiyecekler ve karbonhidrat, adenom gelişimine karşı koruyucudur. Düşük folat alınımı, diyetle yağ ve aşırı alkol alınımı, adenom riskini artırır. Diyetin içerdiği yağ, safra asitlerinin sentezini ve kolona verilmesini artırmaktadır. Bu safra asitlerinden bazılarının, kanser promote edici özellikleri vardır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada, 1-2 yıl süreyle düşük yağ ve bol lifli diyet uygulandığında, rekürren adenomaların sayısında değişme olmazken, 1 cm'den büyük adenomaların sıklığında azalma olmuştur (7).

Fiziksel inaktivite, sigara ve obezite, adenoma riskini artırır. Aspirin ve NSAID, adenomların sıklığını azaltır. Diyete E vit, C vit ve beta-karoten ilavesinin etkisi yoktur.

3) Kolon adenomalarının gelişimi ile, barsak dışı bazı hastalıklar arasında da ilişki vardır. Bunlar;

a) Akromegali'de kolon Ca ve adenoma insidansı artmıştır. Kolonik neoplaziler genç akromegalilerde daha fazladır.

b) Ureterosigmoidostomide, 2-38 yıl sonra adenoma gelişebilir. Fekal flora varlığında, üriner N-nitrozaminlerin etkisine bağlı olabilir.

c) Str. bovis bakteriyemi'sinde adenoma açısından, kolonoskopik tetkik yapılmalıdır.

d) Achrocordon (deri tag), kolonik neoplazilerin kutanöz markerı olabilir, ancak her zaman korelasyon yoktur.

e) Arterioskleroz ile kolorektal karsinoma ve adenoma arasında pozitif ilişki vardır, ancak kolesterol seviyesi ile adenoma arasında ilişki yoktur.

f) Kolesistektomi (primer safra asitlerinden sekonder safra asitlerine değişim, kolonun proliferatif etkisini artırır) ile kolorektal karsinoma arasında ilişki varken, adenoma arasında ilişki yoktur.

g) Meme Ca ile kolorektal karsinoma arasında ilişki varken, adenoma arasında ilişki yoktur.

Klinik Özellikler

Adenomatöz polipler, 1 cm veya daha büyük boyuta ulaşana kadar asemptomatiklerdir. Semptomatik olduklarında, anemiye ait bulgular veya bariz kanama bulguları vardır. Villöz adenomalar, sekretuar diyare ve hipovolemiye neden olabilir. Akut alt GİS kanamaları, kabızlık, abdominal distansiyon, barsak obstrüksiyonu nadiren de olsa yapabilirler. Kolon adenomaları premalign lezyonlardır. Adenokarsinoma riski; 1 cm'lik poliplerde tanıdan sonraki ilk 5 yılda % 3, 10 yılda % 8, 20 yılda % 24' tür. Yıllar boyunca yapılan seri çalışmalarda, bazı polipler stabil kalmakta ya da regrese olmaktadır. Adenomdan karsinomaya geçişin, ortalama 7 yılda, şiddetli atipi gösterenlerde ortalama 4 yıl, hafif atipi gösterenlerde ise 11 yılda, kansere progrese olmaktadır.

TEŞHİS

Semptom ve bulgular değerlendirilir. GGK testi (hemooocult test) sonucu, her zaman polip varlığı ile korelasyon göstermez. Barlı çift kontrastlı kolon grafisi, flexibel rektosigmoidoskopi (Resim 1 ve 2), kolonoskopi (gold standart) ve biyopsi ile tanıya gidilir. Tanıda yeni yöntemler: Helical CT, virtual kolonoskopi, hidrokolonik USG, magnifiye kolonoskopi, chromoendoskopi, endoskopik ultrasonografi v.s yol göstericidir.

TEDAVİ

Soliter adenoma saptandığında, mutlaka, tedaviden önce kolonoskopi yapılmalıdır. Özellikle, rektosigmoidoskopide tek adenom, 1 cm'den büyük polip, villöz yapı veya high grade displazi varsa, senkron ilerlemiş (advanced) neoplazi açısından, kolonoskopi yapılmalıdır. Kolonoskopik polipektomi yapıldıktan sonra, 1., 3. ve 12. ayda kolonoskopik kontrol yapılmalıdır. Nüks oranı, 1 yılda % 5-15 olup, % 30-35 gibi rakamlar da bildirilmiştir. Bu yüksek oranlar, gözden kaçan senkronöz adenomalara bağlı olabilir. Uzun dönem takiplerde, kümülatif adenoma nüksü 5 yılda % 20, 15 yılda % 50 civarındadır. Polipektomiden sonra 2. kolonoskopi 3 yıl sonra yapılmalıdır, test negatif ise, kolonoskopi 5 yıl sonra yapılmalıdır. Tek seansda polip çıkarılmamıza, 2-3 seansda ve parçalanarak da çıkarılabilir. Polipde; kötü diferansiyasyon, lenfatik veya damar invazyonu varsa, polipektomi sınırının içine 2 mm girmişse, submukoza infiltrasyonu varsa, cerrahi tedavi yapılır.

B) NON-NEOPLASTİK POLİPLER (Resim 2)

1) Hiperplastik polipler: En sık görülen non-neoplastik poliplerdir. Genelde 5 mm'den küçük poliplerdir. Kolonoskopik serilerin % 15'inde vardır. Tüm minik boyuttaki poliplerin, % 50'sinden fazlasını oluşturur. Hiperplastik poliplerde % 13 vakada, adenomatöz transformasyon oluşur. Buna mixed hiperplastik -adenomatöz polip denir. Eğer bu polip, büyük ise, nükleer atipi ve göze çarpan yapısal distorsiyon varsa, hiperplastikten ziyade adenomatöz yapı gösteriyorsa, buna serrated adenoma denir. Hiperplastik polipler ve neoplastik polipler, aynı kolonda görülebilir (8). 50 yaş ve yukarındaki asemptomatik bireylerde % 9-10 oranında

görülür. Erkeklerde % 30-31 oranında rastlanır. Otopsilerde % 20-35 oranında bulunur. En sık rektosigmoid bölgede görülür. Yaş ile sıklık artar. Gerçek hiperplastik polip, malign potansiyel içermez. Ancak, görüntü olarak adenomatöz poliplerden ayırt etmek zor olduğundan, sıklıkla bu nedenle rezeke edilir (Resim 2).

2) Mukozal polipler: Klinik önemleri yoktur. Genelde küçük ve kolonoskopik biyopsi örneklerinde, % 8-20 oranını oluşturur.

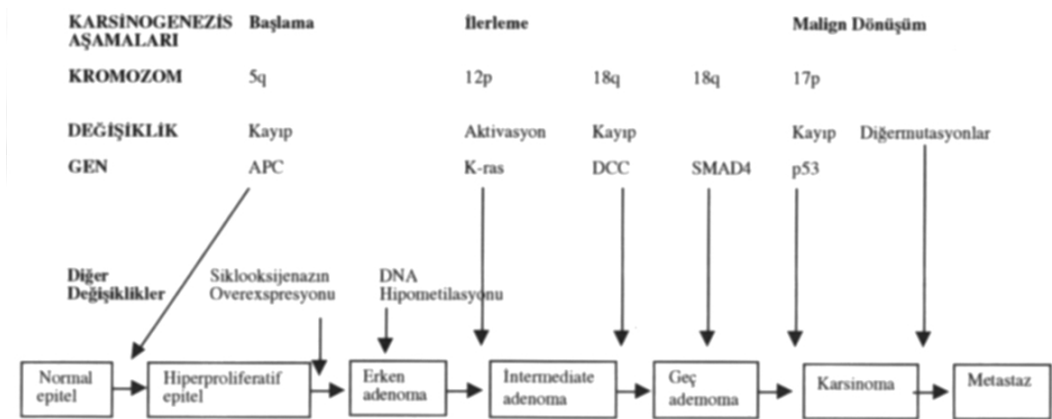
3) Jüvenil polipler: Hamartomatöz poliplerdir. 1-10 yaşlarında görülür. 15 yaş öncesi görülen poliplerin % 95'ini oluştururlar. Pediküllü, düz, kiraz kırmızısı renginde poliplerdir. Kendiliğinden küçülüp, atılabilir. Genelde, tek ve pediküllüdür. Büyüklüğü, 3 mm-2 cm arasında değişebilir. Tek olduklarında malign potansiyeli yoktur. Multipl olduklarında, kanser gelişme riski vardır.

4) Peutz-Jeghers polipleri

5) İnflamatuvar (psödopolipler) polipler: Kronik enflamasyona yanıt olarak gelişen, mukoza rejenerasyonu ve granülasyon dokusu olan yerlerde oluşurlar. İBH, ambik kolitis, bakteriyel dizanteri ve shhistomiasis gibi durumlarda görülür.

C) SUBMUKOZAL LEZYONLAR

1) Colitis cystica profunda: Submukozada, dilate, içi mukus dolu bezlerle karakterize, soliter veya multipl poliplerdir. 3 cm'den küçük olup, rektumda sıktır. Displazi yoktur. Koloid karsinomalardan ayırt edilmelidir. Cerrahi yara veya inflamasyonun iyileşmesi esnasında oluşur. Soliter rektal ülsere benzer, rektal prolapsus oluşturabilir.



Şema 2. Adenoma-kanser sekansı ve kolorektal tümörögenezisde genetik model (16).

2) Pneumatosis cystoides intestinalis: Submukoza-da, multipl, içi hava dolu kistler, polipoid görünüm yapar. Radyolojik ve patolojik olarak, intramural gaz dolu kistler vardır. Endoskopide bu polipler, skleroterapi iğnesi veya biyopsi forsepsi ile aspirasyon sonrası kollabe olur. Fulminan mukozal süreçle beraber olan form, çocuk ve yetişkinlerde görülür. Tek bir oksijen tedavisi ile (5-6 lt/dk) düzelme gösterir.

3) Diğer submukozal lezyonlar (karsinoid, lenfoma, lipoma v.s) bu grupta bulunur.

GASTROİNTESTİNAL POLİPOZİS SENDROMLARI

Familyal Adenomatoz Polipozis (FAP)

Otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalık olup, kolonda yüzlerce veya binlerce sayıda intestinal poliplerin, erken yaşlarda ortaya çıkışı ve kolon kanserine dönüşün kaçınılmaz olması ile karakterize bir hastalıktır. Tüm kolon karsinomalarının % 0.5'i FAP'den kaynaklanmaktadır. Gardner sendromu, Attenüe FAP, Turcot sendromu gibi varyantları vardır. Kolon polipleri, tübüler, tubulovillöz ve villöz yapıdadır. Toplumda, 1/5.000-1/7500 oranında görülür.

PATOGENEZ: FAP, 5. kromozomda bulunan APC genindeki mutasyondan oluşmaktadır (9,10,11). 1987 yılında gen haritası çalışmaları ve RFLP (restriction fragment length polymorphism) analizi ile FAP geni, 5q21-q22 bölgesinde saptandı. 1991 yılında, FAP'den sorumlu gen, APC geni olarak adlandırıldı. FAP'e neden olan mutasyonlar, APC proteinin uç kısmından delesyonuna da neden olmaktadır. Uç kısmından kesilmeye uğrayan protein, normal APC allelinden oluşan normal APC proteinini inaktive etmektedir. FAP hastalarındaki tüm kolon epiteli; kriptalar boyunca artmış proliferasyonla karakterize olup, APC genindeki inaktivasyonunun bu proliferasyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu hiperproliferatif epitel, takiben oluşan mutasyonlar yada gen delesyonları ile, neoplastik transformasyona uğrar. APC geni, muhtemelen, GiS'de, hiperproliferasyondan ve extraintestinal belirtilerden sorumludur. Ayrıca, apoptozisde azalma, anormal musin sentezi ve deri fibroblastlarında bazı değişiklikler mevcuttur. Genelde puberteye kadar asemptomatiklerdir. Birinci dekatta polipler saptanmaya başlar. Semptomatik olgularda; rektal kanama, diyare ve abdominal ağrı bulunur. Semptomların ortaya çıktığı dönemde, vakaların % 70'inde kolon kanseri bulu-

nur. Teşhis için ortalama yaş 36, kanser için 39, kanserden ölüm 42 yaş'tır. Hastaların % 40-100'nde gastrik hiperplastik polipler bulunur. Genellikle asemptomatiklerdir. % 4-90 olguda duodenal adenomatöz polipler bulunur. Bu hastalarda barsak dışı da bir çok bulgu mevcuttur. Gardner sendromu, attenüe FAP ve Turcat sendromu, FAP varyantlarıdır (Tablo 1). Cerrahi olarak, total proktokolektomi ve konvansiyonel ileostomi, ileal pouch-anal anastomoz veya subtotal kolektomi ile birlikte ileorektal anastomoz, mukozektomi v.s gibi bazı cerrahi girişimler yapılır.

Sulindac tedavisi, FAP'de kolonik poliplerde regresyona neden olmuştur. Sulindac, siklooksijenaz aktivitesinin inhibe eder, ayrıca defektif apoptozisi de düzeltir. COX-2 inhibisyonu, adenomda regresyona neden olur. Mesalazinin de benzer etkisi olduğu bildirilmektedir.

TURCOT SENDROMU (Glioma-Polipozis): FAP ile birlikte SSS tümörleri vardır. FAP'ın gerçek varyant formu olup, ailevi özelliği vardır. Aile bireylerine de kolonoskopi ve beyin taraması tetkikleri yapılmalıdır

Familyal Hamartomatöz Polipozis

Bu grupta, Peutz-Jeghers sendromu (PJS), Jüvenil polipozis, Nörofibromatozis, Cowden sendromu, Bazal hücreli nevüs sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalacaba sendromu bulunur(12). (Tablo 2).

Peutz-Jeghers Sendromu: 1921 yılında Peutz, 1949 yılında Jegher tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösterir(13). Spesifik gen mutasyonu, 19p13.3 kromozomunda lokalizedir. Bu gendeki mutasyon (LKB1=serin-throzin kinaz proteini), hamartoma yapısına meyil oluşturur. Ağız, göz, bukkal mukoza, parmaklar, burun deliği, ayak parmağı, perianal bölge ve ayak tabanında mavi veya siyah pigmente, mukokutanöz lezyonlar bulunur. Küçük intestinal hamartomatöz polipler vardır, ince barsak % 96, kolon % 27, mide % 24, rektum % 24 oranında hastalığa katılmıştır. Jejunum, ileuma göre daha fazla etkilenmiştir. Bu hastalarda, gastrointestinal ve barsak dışı malignite açısından artmış bir risk vardır. Meme Ca, serviks Ca ve over tümörleri kadınlarda, testiküler tümörler erkeklerde, pankreas tümörleri de her 2 cinsiyette en sık görülen tümörlerdir.

Cowden Sendromu (Multipl Hamartoma Sendromu) : Herediter otozomal dominanttır (14). 10q23 kromozomunda (PTEN=protein-throzin phosphatase homolog'u kodlar) gen mutasyonu vardır. Deri

Tablo 2. Familiyal Hamartomatöz Polipozis Sendromlarının Özellikleri

SENDROM	PATOLOJİ	LOKALİZASYON	DİĞER BULGULAR
Peutz-Jeghers Sendromu	Lamina propriada düz kas bandlı hamartoma	İnce barsak, aynı zamanda mide ve kolon	Ağız, eller ve ayakta pigmente lezyonlar, Ovaryal sex kord tm. Testiste Sertoli tümörü, GİS kanserleri
Jüvenil Polipozis	Jüvenil polipler	Kolonik, aynı zamanda ince barsak ve mide	Bazı ailelerde kolon Ca
Neurofibromatozis	Nörofibromlar	Mide ve ince barsak	Yaygın nörofibromatozis
Cowden's sendromu	Organize olmayan muskularis mukozalı hamartomalar	Mide ve kolon	Papilloma, trichilemmoma, meme Ca, multipl diğer hamartomalar
Bazal hücreli nevüs sendromu	Hamartoma	Kolon	Multipl bazal cell Ca

ve mukus membranların diffüz hamartomaları ile karakterize bir hastalıktır. Adölesan çağda, fasial keratotik papüller vardır. Oral kavitede noktamsı kırmızılıklar ve variköz papüller bulunur. Santral sinir sistemi bulguları (makrosefali, mental retardasyon) % 10 oranında görülür. 1/3 vakada gastrointestinal hamartomalar vardır. Tiroid, meme malignitelerinin insidansı artmıştır.

Bannayan-Riley-Ruvulacaba sendromu (BRRS): Otosomal dominant bir hastalıktır. 10q23 kromozomunda PTEN gen mutasyonu vardır. Önceleri, Cowden's sendromunun allelik varyasyonu olarak bilinirdi. Karakteristik dermatolojik bulguları vardır. Vulva ve peniste lentiginos, verruka, akantozis nigricans, penis derisinde hiperpigmentasyon vardır. Extraintestinal belirtiler olarak, normal ventrikül büyüklüğü ile birlikte olan makrosefali, subkutan lipomalar, visseral lipomalar, vasküler malformasyonlar, iskelet anomalileri, retinal anomaliler bulunur. Santral sinir sistemi anomalileri (hipotoni, felç, mental gerilik, gecikmiş psikomotor

gelişme), % 50 oranında bulunur.

Gardner's Sendromu:GİS polipozisi, kafatasında, mandibula ve uzun kemiklerde osteomalar, benign yumuşak doku tümörleri ve diğer extraintestinal bulguları içerir. Gardner's sendromu ve FAP, APC genindeki tek bir genetik lokustaki değişimden oluşan, farklı 2 grubu hastalıktır. CHRPE (konjenital retinal pigment epitel hipertrofisi) bulunur. % 90 vakada oküler pigmente fundus lezyonları bulunur, multipldir ve % 87 vakada bilateraldir.

Cronkhite-Canada Sendromu: Mide, ince barsak ve kolon boyunca, jüvenil tipte jeneralize gastrointestinal polipozis ile karakterlidir (15). Bu poliplerde adenomatöz değişiklikler ve kolon kanseri gelişebilir. Kutanöz hiperpigmentasyon, alopesi, onikodistrofi, diyare, kanama, kilo kaybı vardır. Bazı vakalarda, malabsorpsiyon sendromu tedavisinde, kortikosteroidler, antibiyotik ve TPN yarar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Mentzel D. De excrementis verrucosocristasis. Acta Med Berlin 1721; 9: 78. Cited by Bacon HE (ed). J Int Coll Surg 1957;28:346-356.
- 2) Rubio C.A, et al. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist. Endoscopy. 2002;34:226-236.
- 3) Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al. "Small flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. Dis Colon Rectum 1985, 28, 847-854.
- 4) Marlyn JB, and David Am. Polyp Growth and polyp-cancer sequence. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2002, 15 (2),97-104.
- 5) Jacoby RF, Marshall, DJ, Kaillas L, et al. Genetic instability associated with adenoma to carcinoma progression in hereditary nonpolyposis colon cancer. Gastroenterology 1995,109, 73-78.
- 6) Peipins LA, and Sandler, RS. Epidemiology of colorectal adenomas. Epidemiol Rev1994, 16, 273-274.

-
- 7) MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1760-1766.
 - 8) Jass JR. Nature and clinical significance of colorectal hyperplastic polyps. *Semin Colon Rectal Surg* 1991;2:246-252.
 - 9) Burt RW and Groden J. The genetic and molecular diagnosis of adenomatosis polyposis coli. *Gastroenterology* 1993, 104:1211-1216.
 - 10) Joel E, Goldberg, and Janice F. Rafferty. Other polyposis syndromes. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2002, 15 (2),113-120.
 - 11) Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
 - 12) Wirzfeld Da, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Am Surg Oncol* 2001; 8, 319-327.
 - 13) McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 569-604.
 - 14) Salem OS, and Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1983, 8:686-691.
 - 15) Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ. Et al. Cronkhite-Canada syndrome associated: An analysis of the pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine* 1982, 61: 293-298.
 - 16) Navaratnam RM, Chowanec J, Winslet MC. The molecular biology of colorectal cancer development and the associated genetic events. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:312-319.