

پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، استراتژی‌های مراقبت و تشخیص: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۲ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۷/۳۰

پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (Familial adenomatous polyposis) یکی از سندرم‌های سرطان کولون است که با بیش از ۱۰۰ پولیپ کولورکتال در طول کولورکتوم تشخیص داده می‌شود. این بیماری هر دو جنس را به‌طور مساوی درگیر می‌کند و بروز آن ۱/۸۳۰۰-۱/۱۴۰۲۵ تولد تخمین زده شده است. بروز بیماری در افراد دارای پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی زودرس است. بیماری پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی طیف وسیعی از بیماری‌های خارج روده‌ای از جمله پولیپ دئودنوم، پاپیلا، پولیپ‌های غدد معده و روده کوچک، تومور دسموئید، استئوما، زخم‌های پوستی (لیپوما، فیروما و کیست‌های اپیدرموئیدی)، ناهنجاری‌های دندانی، هایپرتروفی مادرزادی اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه، هپاتوبلاستوما و سرطان‌های غدد تیروئید، سیستم صفراوی، پانکراس و سرطان مغز را شامل می‌شود. پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی با بیش از ۱۰۰ پولیپ در روده بزرگ مشخص می‌شود و این پولیپ‌ها غالباً در سمت چپ کولون و رکتوم دیده می‌شوند. این بیماری به‌وسیله جهش لایه زایا (Germline) در ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی (Adenomatous polyposis coli, APC) ایجاد می‌شود که می‌تواند از نظر بالینی و ژنتیکی تشخیص داده شود. پس از تشخیص، بیماران بایستی پروکتوکولکتومی پیشگیرانه و یا (Ideal pouch-anal anastomosis, IPAA) انجام دهند. بیماران با سابقه خانوادگی که تشخیص داده نشده‌اند بایستی به مشاور ژنتیک رجوع کنند و در برنامه‌های مراقبت ژنتیکی و بالینی مناسب ثبت‌نام کنند. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی اندوسکوپی شامل اندوسکوپی با وضوح بالا، اندوسکوپی کپسول و اندوسکوپی دوبالونه، بررسی در سطح وسیع دستگاه گوارش را ممکن می‌سازد. باوجود اینکه شواهد محدود است اما مطالعات بیشتر درباره این تکنولوژی اندوسکوپی جدید ممکن است استراتژی‌های مراقبت برای بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی را تغییر دهد.

کلمات کلیدی: ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی، پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی خفیف، پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی.

سیمنا صدیقی^۱، ملیحه مرادزاده^۱،
مهرداد آقایی^۱، اشرف محمدخانی^۲،
محمد حسن جوکار^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان،
بیمارستان صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی
گلستان، گرگان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات کبد و گوارش، بیمارستان
شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،
ایران.

* نویسنده مسئول: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی
گلستان، بیمارستان صیاد شیرازی، مرکز تحقیقات
روماتولوژی گلستان.

تلفن: ۰۱۷-۳۲۲۳۹۷۹۱
E-mail: jokarmh@mums.ac.ir

پروفیلاکتیک انجام شود).^۲ بیماری پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی طیف وسیعی از بیماری‌های خارج روده‌ای از جمله پولیپ دئودنوم، پاپیلا، پولیپ‌های غدد معده و روده کوچک، تومور دسموئید، استئوما، زخم‌های پوستی (لیپوما، فیروما و کیست‌های اپیدرموئیدی)، ناهنجاری‌های دندانی، هایپرتروفی مادرزادی اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه، هپاتوبلاستوما و سرطان‌های غدد تیروئید، سیستم صفراوی،

پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی یک بیماری ارثی اتوزومی غالب است که به‌وسیله جهش‌های لایه زایا (Germline) ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی ایجاد می‌شود. این بیماری هر دو جنس را به‌طور مساوی درگیر می‌کند و بروز آن ۱/۸۳۰۰-۱/۱۴۰۲۵ تولد تخمین زده شده است.^۱ به‌طور کلی، پولیپ در اواخر دوران کودکی بروز می‌یابد و سرانجام در دهه ۴۰ یا ۵۰ زندگی به سرطان کولورکتال تبدیل می‌شود (مگر جراحی

دارد. ۱۵-۱۲ مدارکی دال بر "همبستگی بین ژنوتیپ و فنوتیپ" وجود دارد که خصوصیات بالینی بیمار توسط موقعیت جهش‌ها تعیین می‌شود. از جمله مثال‌های این ارتباط مانند تعداد زیاد پولیپ کولورکتال در جهش‌های بین کدون ۱۲۵۰ و ۱۴۶۴، تومورهای دسمویدی، استئوما، و کیست‌های اپیدرموئید در جهش‌های کدون ۱۳۹۵-۱۴۹۳، تومورهای دسمویدی در جهش‌های دورتا کدون ۱۴۴۴ و (Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)

جهش‌های بین کدون‌های ۳۱۱ و ۱۴۴۴ می‌باشد. ۱۸-۱۶

هر یک از فرزندان یک شخص بیمار ۵۰٪ شانس وراثت ژن جهش‌یافته دارند. علاوه بر این، تقریباً ۲۰٪ موارد پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی به علت جهش‌های جدید در افرادی با والدین فاقد جهش پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی روی می‌دهد. فراوانی جهش پولیپوز آدنوماتوز کولی تقریباً یک در هر ده هزار مورد است و این میزان در قومیت‌های نژادی و مناطق جغرافیایی مختلف ثابت است. ۱۹-۲۰

اخیراً، مشخص شده است که فقدان پولیپوز آدنوماتوز کولی باعث افزایش DNA دمتیلازاها و همزمان هیپومتیلاسیون ژن‌های کلیدی سرنوشت ساز سلول روده می‌شود. به نظر می‌رسد پولیپوز آدنوماتوز کولی از طریق تغییر دینامیک متیلاسیون DNA سرنوشت سلول روده را کنترل می‌کند. نوع طبیعی پولیپوز آدنوماتوز کولی، رتینوئیک اسید دمتیلاسیون را کاهش می‌دهد، بنابراین ژن‌های متیله شده را افزایش می‌دهد و به تمایز سلول‌های مولد کمک می‌کند. ۲۱

پس از شناسایی جهش‌های مسئول در بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، توسعه روش‌های غربالگری ژنتیکی برای تعیین وراثت این جهش‌ها در خویشاوندان بیمار ضرورت یافت. در صورت جهش غیرارثی، شانس برای ابتلا به سرطان کولورکتال وجود ندارد و نیاز به پیگیری پسین نمی‌باشد و اگر جهش وراثتی باشد، بایستی پیگیری‌های بالینی و جراحی پیشگیرانه مدنظر قرار گیرد. انتظار می‌رود کمتر از ۳۰٪ افراد با فنوتیپ خفیف، جهش‌های پولیپوز آدنوماتوز کولی مشابه داشته باشند. ۲۲ در برخی مراکز، آزمایش تشخیص پیش از کاشت (Pre-Implantation) موجود است. به این صورت که یک سلول از جنین گرفته شده و برای وجود جهش پولیپوز آدنوماتوز کولی خانوادگی آزمایش می‌شود.

تنها جنین‌هایی که فاقد هرگونه جهش هستند در رحم کاشته می‌شوند. در برخی از خانواده‌های با الگوی وراثتی اتوزوم غالب و

پانکراس و سرطان مغز را شامل می‌شود. ۲۳ پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی با بیش از ۱۰۰ پولیپ در روده بزرگ مشخص می‌شود و این پولیپ‌ها غالباً در سمت چپ کولون و رکتوم دیده می‌شوند. تعداد پولیپ‌ها ممکن است به بیش از هزاران عدد برسد و قسمت‌های زیادی از مخاط روده بزرگ را پوشانده و باعث ایجاد آنمی، خونریزی مقعدی و یا تغییر در اجابت مزاج شود. معمولاً اشخاص مبتلا بدون علامت هستند مگر اینکه تعداد پولیپ‌ها بسیار زیاد، یا کارسینوم ایجاد شود. بروز بیماری در افراد دارای پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی زودرس است. در مقابل، افراد با پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی خفیف کارسینوم را خیلی دیرتر بروز داده و تعداد پولیپ‌ها ممکن است هرگز به ۱۰۰ عدد نرسد. خانواده‌های مبتلا به این نوع پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی گرایش به بروز نوع خفیف‌تر بیماری دارند. همچنین، تفاوت برجسته‌ای در تعداد پولیپ، سن بروز، وجود تظاهرات خارج روده‌ای و شدت آن‌ها بین اعضای مختلف یک خانواده وجود دارد. ۲۷-۲۵ پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی یک بیماری ارثی اتوزومی غالب با نفوذ تقریباً ۱۰۰٪ است. در بیش از ۸۵٪ بیماران دارای فنوتیپ بالینی پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، یک جهش در ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی شناسایی شده است. تقریباً تمام این جهش‌ها منجر به تولید شکل ناقص پروتئین پولیپوز آدنوماتوز کولی می‌شود. پروتئین پولیپوز آدنوماتوز کولی، یک مولکول بلند و پیچیده است که نقش کلیدی در مسیر انتقال پیام‌های درگیر در تقسیم سلولی، تمایز و مهاجرت در مسیر wnt ایفا می‌کند. ۲۸ همچنین در شکل‌گیری دوک تقسیم سلولی نقش داشته و قابلیت عملکردهای دیگری نیز دارد. جهش ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی به عنوان رخداد اولیه در وقوع آدنوماتوز منفرد کولورکتال و انواع کارسینوم در نظر گرفته شده است. بنابراین بیماری که چنین جهش‌هایی را به ارث می‌برد، طبق فرضیه دو ضربه‌ای (Two-hit hypothesis) "اولین مرحله" به سمت ابتلا به پولیپ کولورکتال را پشت سر گذرانده است. ۱۱-۱۰

ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی بسیار طویل بوده و در تعدادی از مناطق آن جهش‌ها بطور شایع‌تری مشاهده می‌شود. تقریباً ۳۳٪ جهش‌های پولیپوز آدنوماتوز کولی در اسیدآمین‌های ۱۰۶۱ و ۱۳۰۹ روی می‌دهد، که منجر به پولیپ کولون در سنین جوانی می‌شود. در افراد پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی جهش‌های ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی بین کدون ۱۶۹ و ۱۳۹۳، جایی که جهش‌های ۳' و ۵' و موزائیسوم سوماتیک برای افراد مستعد به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی خفیف روی می‌دهد، وجود

پذیرش کننده بیماران دارای پولیپ کمک به تأیید تشخیص موارد شاخص، سپس شناسایی اعضای خانواده‌های در معرض خطر، آگاه ساختن آن‌ها در مورد خطر ابتلا و پیشنهاد یک روش پایشی و مدیریتی مناسب است. جراحی پروفیلاکتیک در دهه ۴۰ یا ۵۰ بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی باعث افزایش بقا و امید به زندگی در این بیماران می‌شود. به‌طور معمول، کودکان در معرض خطر نیازی به اقدامات پایشی تهاجمی یا هر گونه معاینه پزشکی پیش از سنین ۱۲ تا ۱۴ سالگی ندارند. پایش فقط در کودکان در معرض خطر پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی ارثی انجام می‌گردد. استراتژی پایشی مرسوم، سیگموئیدوسکوپی قابل انعطاف سالیانه از سن ۱۴ سالگی می‌باشد. از ۲۰ سالگی کولونوسکوپی کامل با فواصل پنج ساله، جایگزین سیگموئیدوسکوپی قابل انعطاف می‌شود. تعیین مناسب‌ترین سن شروع غربالگری مشکل است. زیرا پولیپ‌ها در بیش از ۹۰٪ اشخاص مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی بین سنین ۲۵ تا ۳۰ سالگی بروز می‌یابند. با در نظر گرفتن تفاوت‌های فنوتیپی در بین خانواده‌ها و وجود فنوتیپ پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی خفیف، برای اطمینان پیگیری‌ها باید تا سن ۵۰ سالگی ادامه یابد.^{۳۰،۳۱}

در نوجوانان مبتلا ارزیابی پولیپ با کولونوسکوپی سالیانه تا زمان جراحی در سن ۱۴ تا ۱۸ سالگی انجام می‌گیرد.

انتخاب نوع جراحی پیشگیرانه با گذر زمان تغییر کرده است. در ۱۹۴۸، کولکتومی با آناستوموز ایلئورکتال انجام می‌گرفت. پروکتوکولکتومی کامل همراه با ایلئوستومی ترمینال دایمی تنها روش جایگزین بود، که اکثر افراد علاقه‌ای به این روش نداشتند. روش آناستوموز ایلئورکتال بخش رکتوم را دست نخورده باقی می‌گذارد. پایش این بخش از روده بزرگ به‌راحتی صورت گرفته و پولیپ‌ها بر حسب ضرورت خارج می‌شوند. البته تنها در صورتی که پایش به‌طور منظم انجام شود. عملکرد این روش خوب است و حداقل عوارض را به دنبال دارد. تا اواخر دهه ۱۹۷۰، پایش با استفاده از سیگموئیدوسکوپی غیرمنعطف صورت می‌گرفت و پولیپ‌ها با استفاده از حرارت برداشته می‌شد. تکرار این اقدام سبب اسکارهای ضخیم در محل جراحی رکتوم و ایجاد مشکل در ارزیابی‌های پسین می‌گردد. در اواخر دهه ۱۹۷۰، پروکتوکولکتومی تجدیدی یا ileo-anal pouch توصیف شد و فرصتی برای خارج کردن تمامی روده، یا بخش‌هایی از مخاط روده بزرگ که در معرض خطر بالای سرطان بودند را به‌وجود آورد. از معایب این

صدها پولیپ آدنومایی، هنوز جهشی مورد شناسایی قرار نگرفته است. برخی از این خانواده‌ها دارای نوعی از جهش پولیپوز آدنوماتوزکولی هستند که شناسایی آن مشکل، یا دارای تغییرات ظریف اپی ژنتیکی هستند که شناسایی آن‌ها با تکنولوژی‌های رایج غیرممکن است. برخی دیگر نیز ممکن است جهش در سایر ژن‌ها داشته باشند، یک مثال خوب در این زمینه پولیپوز مرتبط با MYH می‌باشد.^{۳۳،۳۴}

چندین روش برای آزمایش ژن پولیپوز آدنوماتوزکولی رایج می‌باشد. توالی یابی کل ژن همه آگزون‌های پولیپوز آدنوماتوزکولی و مرزهای آگزون-اینترون با بالاترین حساسیت در تعیین جهش‌های پولیپوز آدنوماتوزکولی نشان می‌دهد، از نظر مالی مقرون به‌صرفه نیست. روش دیگر، تست کوتاه شدگی پروتئین با دقت تعیین جهش ۸۰٪ در خانواده‌های مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی می‌باشد و در مقابل توالی یابی کامل ژن، هزینه مناسب‌تری دارد.^{۳۵}

آنالیز ساترن بلات (Southern Blot Analysis) برای تعیین حذف‌های نسبی و کلی ژن در تقریباً ۸ تا ۱۲٪ افراد پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی استفاده می‌گردد.^{۳۶} مطالعات ارتباطی جهت تشخیص دقیق پولیپوزیس مرتبط با پولیپوز آدنوماتوزکولی در خانواده‌های مبتلا انجام می‌گیرد. مارکرهای مورد استفاده برای مطالعات ارتباطی مربوط به لکوس پولیپوز آدنوماتوزکولی هستند و دقت این متد در بیش از ۹۵٪ خانواده‌های با بیماری پولیپوزیس مرتبط با پولیپوز آدنوماتوزکولی ۹۸٪ می‌باشد.^{۳۷}

کلید تشخیص پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، شناسایی فنوتیپ کلاسیک شامل بیش از ۱۰۰ عدد پولیپ کولورکتال است و در بیش از ۸۵٪ اشخاص مبتلا جهش پولیپوز آدنوماتوزکولی با تست‌های ژنتیکی قابل شناسایی می‌باشد. تکنیک dye spray در کولونوسکوپی، کمک بزرگی به شناسایی پولیپ‌ها می‌نماید و اغلب باعث تأیید مجدد یک پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی کلاسیک با فنوتیپ خفیف می‌شود.^{۳۸} بنابراین تعداد پولیپ‌ها در مدیریت بیماری بسیار بااهمیت می‌باشد.

تاریخچه خانوادگی بسیار قوی سرطان کولورکتال با الگوی وراثت اتوزومی غالب، اما فقدان پولیپ‌های آدنوماتوز، باید احتمال تشخیص سرطان کولورکتال غیرپولیپی ارثی را افزایش دهد. وجود نوع خفیف پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی که با ژنوتیپ اختصاصی مرتبط است، می‌تواند باعث ایجاد برخی ابهامات شود، اگرچه بهبود روش‌های غربالگری جهش سبب کاهش این ابهامات شده است.^{۳۹} هدف مراکز

بیماران را تا حوالی سن ۲۵ سالگی می‌توان به تأخیر انداخت.^{۴۰} مرحله‌بندی اسپینگلمن (Spigelman) از اندازه، تعداد و خصوصیات هیستوپاتولوژیک پولیپ برای تعیین شدت پولیپوز دوازدهه و فواصل زمانی بین پایش‌ها استفاده می‌نماید. افراد دارای بیماری خفیف، شانس کمی برای پیشرفت کارسینوم مهاجم دارند، اما افراد دارای پولیپ‌های دئودنومی مرحله چهارم اسپینگلمن، شانس ۳۶٪ خطر پیشرفت کارسینوم مهاجم را در طی ۱۰ سال آینده خواهند داشت.^{۴۱}

در مرحله چهارم بیماری باید ملاحظات جدی در مورد دئودنوکتومی پیشگیرانه صورت گیرد. علیرغم مرگ‌ومیر و عوارض این روش، چنانچه این روش تهاجمی استفاده نشود، خطر مرگ‌ومیر بالا ناشی از کارسینوم دئودنوم و پری-آمپولاری برای تعداد زیادی از بیماران وجود خواهد داشت. از تصویربرداری با باند باریک، بیشتر برای تشخیص آدنومای دئودنال استفاده می‌شود. با وجود اینکه این روش باعث به‌روز کردن مرحله بندی اسپینگلمن می‌شود، اما به‌خاطر تعداد موارد محدود توجیح بالینی ندارد.^{۴۲} تصویربرداری آمپولا با استفاده از اندوسکوپی کپسولی ظاهراً رضایت بخش نیست و این روش تنها برای نظارت پولیپ‌های ایلئوژونال در بیماران با خطر بالا پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی مفید می‌باشد. در مقایسه با انتروسکوپی پوش یا ایلئوسکوپی، اندوسکوپی کپسولی روش نسبتاً کاملی برای غربالگری روده کوچک با تهاجم کمتر می‌باشد.^{۴۳-۴۵} کروماتوسکوپی همراه با انتروسکوپی دوبالونه سرعت شناسایی پولیپ‌های روده کوچک در بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی را بهبود می‌بخشد. با وجود نادر بودن آدنوما در روده کوچک، اما بهترین راه تشخیص استفاده این دو روش باهم می‌باشد.^{۴۶-۴۸}

پولیپوز مرتبط با MYH (MAP) اخیراً به‌عنوان سندروم پولیپوز آدنوماتوز مرتبط با جهش‌های ژن ترمیم برش باز (BER) MUTYH (MYH پیشین آن) شناخته می‌شود. ژن MYH روی بازوی کوتاه کروموزوم یک قرار دارد و یکی از سه پروتئین درگیر در ویرایش باز را کد می‌کند. ژن MYH همچنین با نام‌های OGG1 و MTH شناخته می‌شود. پروتئین‌های BER (همانند پروتئین‌های ویرایش کننده جفت بازهای غیرمکمل) با فعالیت ویراستاری خود پیش از تکثیر و جلوگیری از انتقال جهش‌ها به دودمان سلولی، از تمامیت ژنومی حمایت می‌کنند. در حالی که سندروم لینچ می‌تواند به‌علت جهش هر کدام از ژن‌های مسئول ویرایش عدم تطابق ایجاد شود، تنها جهش در ژن MYH

روش ایجاد پولیپ، و یا به‌ندرت کارسینوم در محل pouch است که نیازمند جراحی می‌باشد.^{۳۲} بنابراین پروکتوکولکتومی تجدیدی یک روش پیشگیرانه مناسب نبوده و تنها برای افراد در معرض خطر بالای سرطان رکتوم پس از انجام آناستوموز ایلئورکتال توصیه می‌شود و اگر حجم پولیپ‌ها مسئله‌ساز شده باشد، جراحی ileo-anal pouch (پروتوکتومی تجدید شده) در افرادی که پیش‌تر تحت جراحی آناستوموز ایلئورکتال قرار گرفته‌اند، امکان‌پذیر می‌باشد. به‌هرحال برای پایش بیماران پس از آناستوموز ایلئورکتال، سیگموئیدسکوپی منعطف باید هر شش ماه به مدت یک سال انجام و پولیپ‌های بزرگ‌تر از ۵ mm خارج شوند. پس از پروکتوکولکتومی تجدیدی، pouchoscopy سالیانه و خارج کردن پولیپ‌های بزرگ ضرورت می‌یابد.^{۳۳}

شواهد نشان می‌دهد که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و مهارکننده‌های COX-2، اندازه و تعداد پولیپ‌ها را در روده بزرگ کاهش می‌دهند. میزان تأثیرات این داروها بر ایجاد سرطان مشخص نیست و مصرف این داروها برای درمان پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی تا زمان دریافت مجوز مصرف در این موارد، به‌طور قطع پیشنهاد نمی‌شود. این داروها تنها باید در شرایطی از قبیل حضور تومور دسموئید یا دیگر شرایط مرتبط با مرگ‌ومیر که خارج کردن کولون یا رکتوم را غیرممکن می‌سازد، مصرف شوند.^{۳۴}

به‌هرحال، بعضی از مهارکننده‌های COX-2 بخاطر سمیت قلبی عروقی دارای محدودیت مصرف در بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی هستند. در این میان آسپرین نه تنها اثری روی قلب-عروق ندارد بلکه به‌عنوان فارماکوتراپی اولیه در بیماران با فاکتورهای خطر قلبی-عروقی استفاده می‌شود. اگر ۵۵ ماه از تشخیص حامل بودن ژن CRC در فرد مبتلا گذشته باشد و روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم آسپرین به مدت ۲۵ ماه مصرف کند بروز سرطان در آنها کاهش می‌یابد. به‌هرحال، مطالعات بیشتر برای تعیین دوز مناسب و طول درمان آسپرین نیاز است. ۱۵۰ میلی‌گرم سولینداک (Sulindac) دو بار در روز باعث کاهش معنی‌داری در تعداد و اندازه پولیپ در مقایسه با پلاسیبو (دارونما) می‌شود.^{۳۵-۳۸}

در بیماران دارای پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی که تحت کولکتومی با آناستوموز ایلئورکتال هستند، استفاده از سولینداک مشخصاً تعداد پولیپ رکتال و عودت آن با درجه بالا را کاهش می‌دهد.^{۳۹} پولیپ‌ها و سرطان مجاری فوقانی گوارش در مقایسه با تظاهرات پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی در روده بزرگ در سنین بالاتری بروز می‌یابند. بنابراین پایش

با الگوی وراثت اتوزوم مغلوب تطابق دارد (پدر و مادر با ازدواج فامیلی یا بیمار مربوط به منطقه جغرافیایی خاص). تکنیک ایمنوهیستوشیمی امکان بررسی نمونه‌های توموری آرشیو شده را نیز فراهم می‌آورد. شیوع تقریبی جمعیت با جهش هتروزیگوت یک به ۱۰۰ تخمین زده می‌شود. بنابراین زمانی که شخصی دارای پولیپوز مرتبط با MYH تشخیص داده می‌شود، غربالگری جهش را می‌توان روی همسر و بستگان درجه اول او نیز انجام داد. گرچه غربالگری کامل احتمالاً هزینه بر خواهد بود، اما در گروه‌های فرهنگی با شیوع بالای ازدواج فامیلی بسیار اهمیت دارد. خطر بروز سرطان کولون در طول حیات یک شخص دارای جهش هموزیگوت (یا هتروزیگوت دوگانه) ژن MYH تا ۶۰ سالگی، ۱۰۰٪ تخمین زده شده است، که این افزایش خطر ممکن است تنها در افراد با سن بالاتر از ۵۵ سال اهمیت داشته باشد.^{۵۶}

پولیپ‌های سبک با درجه پایینی از دیسپلازی ممکن است با کولونوسکوپی منظم، با برنامه یک یا دو بار در سال مدیریت شوند. اولین کولونوسکوپی باید در زمان تشخیص یا در سن ۲۵ سالگی صورت گیرد، زیرا ۹۵٪ سرطان‌ها در سنین پس از ۳۵ سالگی ظاهر می‌یابند. در برخی موارد سرطان ممکن است بدون پولیپ‌های قابل مشاهده پیشین بروز یابد. به همین دلیل برخی کولکتومی را برای افراد هموزیگوت توصیه می‌کنند. معده و دوازدهه باید با استفاده از گاستروئودنوسکوپی جانر مورد ارزیابی قرار بگیرند. شروع سن احتمال بروز سرطان کولورکتال در هتروزیگوت‌ها، ممکن است پس از ۵۵ سالگی افزایش یابد. بیماران اولین کولونوسکوپی را در زمان شناسایی جهش انجام می‌دهند. پس از آن، کولونوسکوپی‌های منظم هر پنج سال تا سن ۸۰ سالگی ادامه می‌یابد.^{۵۷}

سندروم گاردنر (Gardner Syndrome) با پولیپوز آدنومای کولونی ارضی همراه با زخم‌های خارج کولونی مشخص می‌شود. این سندروم حاصل جهش ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی است و تعدادی از پولیپ‌های کولونی، مرتبط با جهش لکوس ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی می‌باشد. تظاهرات معمول خارج روده‌ای در ۲۰٪ بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی شامل استئوما و اختلالات دندانی، زخم‌های پوستی، تومورهای دسموئیدی، CHRPE، آدنومای آدرنال و آنژیوفیبرومای بینی گزارش شده‌اند.^{۵۸-۶۰} به هر حال، اگر بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی آزمایشات رادیولوژی و فیزیکی مفصلی انجام دهند، بیشتر این ویژگی‌ها را نشان می‌دهند. عبارت سندروم گاردنر به صورت روتین

به‌عنوان مسئول این سندروم شناخته شده است. به همین دلیل این سندروم امروزه پولیپوز وابسته به MYH نامیده می‌شود. جهش‌های سوماتیکی در این ژن‌ها مسئول توموروزن در تومورهای کولون می‌باشند.^{۴۹}

پولیپوز وابسته به MYH ویژگی‌های مشترک زیادی با پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی دارد. در هر دو مورد غیرفعالسازی پولیپوز آدنوماتوز کولی در سلول‌های کولون رخ می‌دهد. اختلاف مهم آن‌ها این است که پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی درجه بالایی از ناپایداری کروموزومی را نشان می‌دهد، تومورهای پولیپوز وابسته به MYH دارای کاربوتیپ نزدیک به دیپلوئید هستند و همچنین فاقد ویژگی ناپایداری میکروماهواره‌ها می‌باشند، که در سندروم لینچ مشاهده می‌شود. حاملین با جهش دو آلی ممکن است سرطان‌های طرف راست را با بروز در سن بالاتری نسبت به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (با بروز تقریبی در ۴۷ سالگی) داشته باشند.

اکثر مطالعات نشان داده‌اند که احتمال تشخیص سرطان کولون در بیماران پولیپوز وابسته به MYH بیشتر از بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی است. این رخداد ممکن است به دلیل بهبود روش‌های غربالگری افراد در خطر پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی باشد. بیماران با پولیپوز وابسته به MYH افزون‌بر سرطان معده، همچنین ممکن است دارای پولیپ‌های همزمان فوندوس و دوازدهه و سرطان دوازدهه نیز باشند. اما نسبت تعداد بیماران با تظاهرات مجرای گوارشی فوقانی ممکن است در پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی کمتر باشد. سرطان پستان در ۱۸٪ از زنان حامل جهش دو آلی یافت می‌شود.^{۵۰} علاوه بر استئوما و کیست دندان، سرطان تیروئید نیز به‌طور همزمان در یک بیمار مشاهده شده است. گزارشاتی از تظاهرات جلدی شامل پیلوماتریکوما تومور غدد سباسه و نقاط شیر قهوه در این بیماران یافت شده است. هیچ گزارشی از تومورهای دسموئید وجود ندارد.^{۵۱-۵۴}

تقریباً ۴/۰ تا ۳/۰٪ سرطان‌ها در این سندروم به جهش‌های دو آلی رده زایا MYH مربوط می‌شود. وراثت اتوزوم مغلوب و گاهی فنوتیپ پولیپوز بدین معنی است که MAP ممکن است بطور شایعی تشخیص داده نشده باقی بماند و با سرطان کولون تظاهر یابد. غربالگری جهش MYH هم اکنون برای بیماران با پولیپوز آدنوماتوز انجام می‌گیرد، به‌ویژه در کسانی که غربالگری جهش پولیپوز آدنوماتوز کولی در رده زایای آن‌ها موفقیت‌آمیز نبوده و یا کسانی که پولیپ کولون یا سرطان در آن‌ها

تومورهای مغزی و آدنومای کولورکتال چندتایی از دو نوع جهش لایه زایا نشأت می‌گیرد: جهش ژن پولیپوز آدنوماتوزکولی یا جهش ژن ترمیم عدم تطابق. به‌هرحال، عبارت "سندروم تورکوت" از نظر بالینی معنادار نیست، زیرا با تعریف ژنتیک سرطان‌های فامیلی کولون واضح است که تومورهای مغزی با هر دو سندروم لینچ و پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی مرتبط است.^{۷۰} پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی اندوسکوپی، شامل اندوسکوپی کپسول و اندوسکوپی دوبالونه، بررسی دستگاه معده رودای را در طیف وسیع و با جزییات تسهیل می‌کند. مطالعات بیشتر، پتانسیل تکنولوژی‌های جدید اندوسکوپی را واضح‌تر خواهند کرد تا استراتژی‌های مراقبت بیماران پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی را افزایش دهند.

برای خانواده‌هایی که زخم‌های خارج روده‌ای واضح دارند استفاده می‌شود، در صورتی که سندروم گاردنر به‌عنوان زیرگروهی از پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی مورد توجه قرار می‌گیرد.^{۶۶}

سندرم تورکوت (Turcot Syndrome) اولین بار به‌وسیله تورکوت در سال ۱۹۵۹ گزارش شد. این بیماری به‌وسیله پیشرفت تومورهای اولیه سیستم عصب مرکزی، مانند گلیوبلاستوما چندفرمی و مدولابلاستوما، همراه با تعدادی پولیپ‌های کولورکتال آدنوما و آدنوکارسینومای کولونیک مشخص می‌شود. سندروم تورکوت نوع I به‌وسیله وجود تومورهای گلیال، پولیپ‌های کولونی نسبتاً کم و سرطان مشخص می‌شود. سندروم تورکوت نوع II به‌وسیله هزاران پولیپ کولونی و افزایش خطر مدولابلاستوما تعیین می‌گردد.^{۶۷-۶۹} ارتباط بین

References

- Aihara H, Kumar N, Thompson CC. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(3):255.
- Kinzler K. Colorectal tumors. *The Genetic Basis of Human Cancer* 1998:565-87.
- Giardiello FM, Offerhaus G, Lee D, Krush A, Tersmette A, Booker S, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34(10):1394-6.
- Alimirzaie S, Mohamadkhani A, Masoudi S, Sellars E, Boffetta P, Malekzadeh R, et al. Mutations in known and novel cancer susceptibility genes in young patients with pancreatic cancer. *Arch Iran Med* 2018;21(6):228-33.
- Nielsen M, Hes F, Nagengast F, Weiss M, Mathus-Vliegen E, 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;71(5):427-33.
- Knudsen A, Bülow S, Tomlinson I, Möslein G, Heinimann K, Christensen I, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis* 2010;12(10Online):e243-e9.
- Sieber O, Lammler H, Crabtree M, Rowan A, Barclay E, Lipton L, et al. Whole-gene APC deletions cause classical familial adenomatous polyposis, but not attenuated polyposis or "multiple" colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(5):2954-8.
- Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu T-T. Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the β -catenin gene. *Am J pathol* 2001;158(3):1005-10.
- Hashemzadeh K, Jokar MH, Sedighi S, Moradzadeh M. Therapeutic potency of PI3K pharmacological inhibitors of gastrointestinal cancer. *Middle East J Dig Dis* 2019;11(1):5.
- Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253(5020):665-9.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66(3):589-600.
- Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993;75(5):951-7.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med* 1997;126(7):514-9.
- Brensinger J, Laken S, Luce M, Powell S, Vance G, Ahnen D, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998;43(4):548-52.
- 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.
- Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992;52(14):4055-7.
- Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet* 1999;36(1):14-20.
- Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61(2):153-61.
- Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J cell sci* 2007;120(19):3327-35.
- Mohamadkhani A. Genetics and its Approach in the Diagnosis of Diseases with Familial History. *Govaresh* 2016;21(4):211-20.
- Rai K, Sarkar S, Broadbent TJ, Voas M, Grossmann KF, Nadauld LD, et al. DNA demethylase activity maintains intestinal cells in an undifferentiated state following loss of APC. *Cell* 2010;142(6):930-42.
- Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89(10):4452-6.

23. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1982-7.
24. Smith-Ravin J, Pack K, Hodgson S, Tay S, Phillips R, Bodmer W. APC mutation associated with late onset of familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 1994;31(11):888-90.
25. Bunyan DJ, Eccles DM, Sillibourne J, Wilkins E, Thomas NS, Shea-Simonds J, et al. Dosage analysis of cancer predisposition genes by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Br J Cancer* 2004;91(6):1155-9.
26. Michils G, Tejpar S, Thoelen R, Cutsem Ev, Vermeesch JR, Fryns JP, et al. Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): A Belgian study. *Hum Mutat* 2005;25(2):125-34.
27. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991;100(6):1658-64.
28. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, et al. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 2005;42(2):185-92.
29. Hofgärtner WT, Thorp M, Ramus MW, Delorefice G, Chey WY, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2275-81.
30. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1):8-61.
31. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-60.
32. Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A, et al. Natural history of duodenal lesions in Japanese patients with familial adenomatous coli (Gardner's syndrome). *Gastroenterology* 1989;96(5):1301-6.
33. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J* 2011;17(6):405-15.
34. Iida M, Aoyagi K, Fujimura Y, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S. Nonpolypoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointestinal endoscopy* 1996;44(3):305-8.
35. Giardiello FM, Offerhaus GJ, DuBois RN. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer prevention. *Eur J Cancer* 1995;31(7-8):1071-6.
36. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, Ficari F. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: Is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol* 2000;74(1):15-20.
37. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yao T, Iida M. Effect of the non-steroidal anti-inflammatory drug sulindac on colorectal adenomas of uncoliectomized familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1):251-7.
38. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328(18):1313-6.
39. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002;122(3):641-5.
40. Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;85(6):742-50.
41. Zwick A, Munir M, Ryan C, Gian J, Burt R, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997;113(2):659-63.
42. Lopez-Ceron M, van den Broek FJ, Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, van Eeden S, Fockens P, et al. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2013;77(4):542-50.
43. Plum N, May A, Manner H, Ell C. Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Z Gastroenterol* 2009;47(04):339-46.
44. Sidhu R, Sanders D, Morris A, McAlindon M. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57(1):125-36.
45. Dekker E, Boparai K, Poley J-W, Mathus-Vliegen E, Offerhaus G, Kuipers E, et al. High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009;41(08):666-9.
46. Mönkemüller K, Fry L, Ebert M, Bellutti M, Venerito M, Knippig C, et al. Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2007;39(01):52-7.
47. Matsumoto T, Esaki M, Fujisawa R, Nakamura S, Yao T, Iida M. Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2009;52(6):1160-5.
48. Picasso M, Filiberti R, Bianchi S, Conio M. The role of chromoendoscopy in the surveillance of the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 2007;52(8):1906-9.
49. Claes K, Dahan K, Tejpar S, De Paep A, Bonduelle M, Abramowicz M, et al. The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP). *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74(3):421-6.
50. Spiegelman A, Talbot I, Williams C, Domizio P, Phillips R. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *The Lancet* 1989;334(8666):783-5.
51. Mohamadkhani A, Naderi E, Sharafkhan M, Fazli HR, Moradzadeh M, Pourshams A. Detection of TP53 R249 mutation in Iranian patients with pancreatic cancer. *J Oncol* 2013;2013.
52. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, Cleary SP, Cotterchio M, Hopper JL, et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):312-4.
53. Moradzadeh M, Roustazadeh A, Tabarraei A, Erfanian S, Sahebkar A. Epigallocatechin-3-gallate enhances differentiation of acute promyelocytic leukemia cells via inhibition of PML-RAR α and HDAC1. *Phyto res* 2018;32(3):471-9.
54. Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjoo K, Jahromi AS. Data describing the association between rs266729 polymorphism in adiponectin promoter gene and Type 2 Diabetes Mellitus. *Data in brief* 2016;9:1138-40.
55. Zorcolo L, Fantola G, Balestrino L, Restivo A, Vivante C, Spina F, et al. MUTYH-associated colon disease: adenomatous polyposis is only one of the possible phenotypes. A family report and literature review. *Tumori J* 2011;97(5):676-80.
56. Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, Bennis M, Flejou J-F, Parc R, et al. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Ann Surg* 2006;244(6):874.
57. Jasperson KW. Genetic testing by cancer site: colon (polyposis syndromes). *Cancer J* 2012;18(4):328-33.
58. Bilkay U, Erdem O, Ozek C, Helvacı E, Kilic K, Ertan Y, et al. Benign osteoma with Gardner syndrome: review of the literature and report of a case. *J Craniofac Surg* 2004;15(3):506-9.
59. Bussey HJ, Veale AM, Morson BC. Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology* 1978;74(6):1325-30.

60. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006;5(3):275-85.
61. Clark S, Neale K, Landgrebe J, Phillips R. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999;86(9):1185-9.
62. Nieuwenhuis MH, Cappel WDVNT, Botma A, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Mathus-Vliegen EM, et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):215-9.
63. Touriño R, Conde-Freire R, Rodríguez-Aves T, López-Valladares MJ, Otero-Cepeda JL, Capeans C. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 2004;25(2):101-12.
64. Bläker H, Sutter C, Kadmon M, Otto HF, von Knebel-Doeberitz M, Gebert J, et al. Analysis of somatic APC mutations in rare extracolonic tumors of patients with familial adenomatous polyposis coli. *Genes, Chromosomes Cancer* 2004;41(2):93-8.
65. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Offerhaus JA, Booker SV, Petersen GM. Nasopharyngeal angiofibroma in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1993;105(5):1550-2.
66. Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006;140(3):200-4.
67. Turcot J, Després JP, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2:465-8.
68. Tops CM, Vasen HF, Henegouwen GvB, Simoons PP, van de Klift HM, van Leeuwen IS, et al. Genetic evidence that Turcot syndrome is not allelic to familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992;43(5):888-93.
69. Paraf F, Jothy S, Van Meir E. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997;15(7):2744-58.
70. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(13):839-47.

Familial adenomatous polyposis, diagnosis and surveillance strategies: review article

Abstract

Received: 02 Mar. 2020 Revised: 09 Mar. 2020 Accepted: 14 Oct. 2020 Available online: 21 Oct. 2020

Sima Sedighi M.D.¹
Maliheh Moradzadeh Ph.D.¹
Mehrdad Aghaei M.D.¹
Ashraf Mohamadkhani Ph.D.²
Mohammad Hassan Jokar M.D.^{1*}

1- Golestan Rheumatology Research Center, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.
2- Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Familial adenomatous polyposis is characterized by over 100 colorectal adenomas in the colorectum. The disease equally affects both sexes, with an incidence estimated at 1.14025-1.8300. The disease is premature in people with familial adenomatous polyposis. Patients suffering from familial adenomatous polyposis have a range of extra-intestinal diseases such as papillae, gastric, small intestine, and duodenal polyps; cutaneous wounds (lipomas, fibromas, and epidermoid cysts); desmoid tumors; osteomas; nephroderma retinal pigment epithelium, including hepatoblastoma and thyroid cancers; and pancreas, biliary system, and brain cancer. Familial adenomatous polyposis is characterized by >100 polyps in the colon that are often observed on the left side of the colon and rectum. A germline mutation in the adenomatous polyposis coli gene that can be clinically and genetically diagnosed is responsible for this disease. Several methods are available for testing the adenomatous polyposis gene. Whole-gene sequencing of all adenomatous polyposis coli exons and exon-intron boundaries with maximum sensitivity for determining adenomatous polyposis coli mutations is not affordable. Another method, the protein shortening assay, correctly identifies 80% of the mutations in families who show familial adenomatous polyposis and is less expensive than complete gene sequencing. The application of a COX-2 inhibitor for chemical prevention is limited in patients showing familial adenomatous polyposis because of cardiovascular toxicity. Aspirin does not negatively impact cardiovascular diseases and is even used as primary pharmacotherapy in patients who demonstrate cardiovascular risk factors. After 55.7 months of the diagnosis in hereditary CRC carriers, the incidence of cancer can be decreased by a dose of 600 mg/day aspirin for 25 months. After diagnosis, patients should undergo prophylactic proctocolectomy or ileoanal pouch. Undiagnosed patients having a family history of FAP must be referred to a genetic counselor and enrolled in optimal genetic and clinical surveillance programs. Recent advancements in endoscopic technology, e.g. high-resolution endoscopy, double-balloon endoscopy, and capsule endoscopy have enabled the comprehensive study of the gastrointestinal tract. Despite the limited evidence, more studies on these novel endoscopic technologies may modify the surveillance strategies for FAP patients.

Keywords: adenomatous polyposis coli gene, attenuated familial adenomatous polyposis, familial adenomatous polyposis.

* Corresponding author: Golestan Rheumatology Research Center, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.
Tel: +98-17-32239791
E-mail: jokarmh@mums.ac.ir