

Zespoły polipowatości rodzinnych uwarunkowane są mutacjami genu APC. Klinicznie charakteryzują się występowaniem bardzo licznych polipów gruczolakowatych jelita grubego, wczesną transformacją złośliwą oraz częstą obecnością objawów pozajelitowych. Rozpoznanie zespołów polipowatości jest możliwe dzięki analizie rodowodowej, analizie genetycznej i/lub ocenie endoskopowej jelita grubego. W badaniach genetycznych stosuje się 2 metody: analizę heterodupleksów z modyfikacjami oraz metodę badania polimorfizmu konformacji jednoniciowego DNA. Badania endoskopowe są niezbędne w rodzinach bez zlokalizowanej mutacji oraz u nosicieli w celu doboru optymalnego czasu zabiegu. Leczeniem chirurgicznym pozostaje usunięcie jelita grubego. Oprócz standardowo wykonywanej otwartej proktokolektomii odtwórczej coraz częściej wykonywane są procedury mniej obciążające, jak kolektomia czy zabiegi laparoskopowe.

Słowa kluczowe: zespoły polipowatości rodzinnych, rak, jelito grube.

Zespoły polipowatości rodzinnych jelita grubego

Familial polyposis coli syndromes

Michał Drews¹, Tomasz Banasiewicz¹, Piotr Krokowicz², Andrzej Pławski, Jacek Paszkowski³

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej, Akademia Medyczna w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Akademia Medyczna w Poznaniu

³Zakład Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk

Charakterystyka molekularna i kliniczna zespołów polipowatości jelita grubego

Rodzina polipowatość jelita grubego FAP (*familial adenomatous polyposis*) jest związana z występowaniem mutacji w genie supresorowym APC (*adenomatous polyposis coli*), zlokalizowany na chromosomie 5 w regionie q21. Związek mutacji genu APC z występowaniem rodzinnej polipowatości jelita opisano 1991 r. [1, 2]. Gen APC składa się z 21 eksonów. W przypadku tego genu obserwuje się występowanie bardzo dużego eksonu 15., który obejmuje ponad 70% sekwencji kodującej [1]. Produktem ekspresji genu APC jest białko złożone z 2843 aminokwasów o masie 300 kDa. W komórkach śluzówki jelita białko APC uczestniczy w kontroli proliferacji w ramach szlaku kontroli proliferacji *Wnt*. Białko APC tworzy kompleks z kilkoma innymi białkami, który w szlaku kontroli proliferacji reguluje poziom β -kateniny aktywującej ekspresję genów związanych z podziałem komórki. W śluzówce jelita grubego po śmierci komórki kontaktowy system kontroli wzrostu poprzez β -kateninę przekazuje sygnał do podziału. Szlak kontroli proliferacji *Wnt* chroni komórkę przed podziałem, jeśli nie jest ona do niego w pełni przygotowana. Utrata funkcjonalności tego systemu prowadzi do sytuacji, w której komórka nieprzygotowana do podziału dzieli się, co jest przyczyną powstawania błędów w materiale genetycznym. Zależnie od tego, gdzie wystąpiły błędy, pojawiają się komórki, które zaczynają się dzielić w sposób niekontrolowany. W przypadku dziedzicznej predyspozycji związanej z mutacją jednego z alleli genu APC występującej we wszystkich komórkach, ryzyko całkowitej utraty funkcjonalności białka APC jest bardzo wysokie, szczególnie że białko APC działa jako dimer i jeśli mutacja nie ma wpływu na sekwencję związaną z wiązaniem się białka z białkiem, to aktywnych jest tylko 25% dimerów, bo tylko taka ilość jest dimerami białka prawidłowego. Taka sytuacja powoduje ryzyko wystąpienia podziału, gdy komórka nie jest do niego przygotowana i wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w drugim alellu genu APC, co prowadzi do całkowitej utraty kontroli nad proliferacją. Miejsce i rodzaj występujących mutacji są losowe, ale podwyższone ryzyko u nosicieli mutacji powoduje powstanie nawet do kilku tysięcy pojedynczych polipów u chorych w jelicie. U chorych obserwuje się różnice w liczbie i czasie wystąpienia polipów u poszczególnych chorych. W piśmiennictwie opisywane są prawidłowości dotyczące korelacji przebiegu choroby i objawów pozajelitowych z położeniem mutacji w genie APC [3–5]. Występowanie łagodnej formy choroby AAPC jest związane z mutacjami występującymi w 5' końcu genu między kodonami 1 i 163 i w części 3' między kodonami 1860 i 1987. Mutacje występujące między kodonami 1250 i 1464 są związane z cięższym przebiegiem choroby

Familial polyposis coli syndromes are caused by germline mutation in the APC gene. Multiple adenomatous polyps, early age of malignant transformation and high frequency of extracolonic manifestations are the main clinical symptoms of polyposis syndromes. Detection of polyposis syndromes is done by pedigree analysis, genetic examination and/or endoscopic examination of the large bowel. The APC gene is screened for mutations by the use of heteroduplex and SSCP methods. Endoscopy of the large bowel is necessary in case of undetected mutations and for decision about surgery of carriers of the mutation. Resection of the large bowel is the only indicated procedure. Restorative proctocolectomy is the most common, but colectomy and laparoscopic procedures are described more and more frequently.

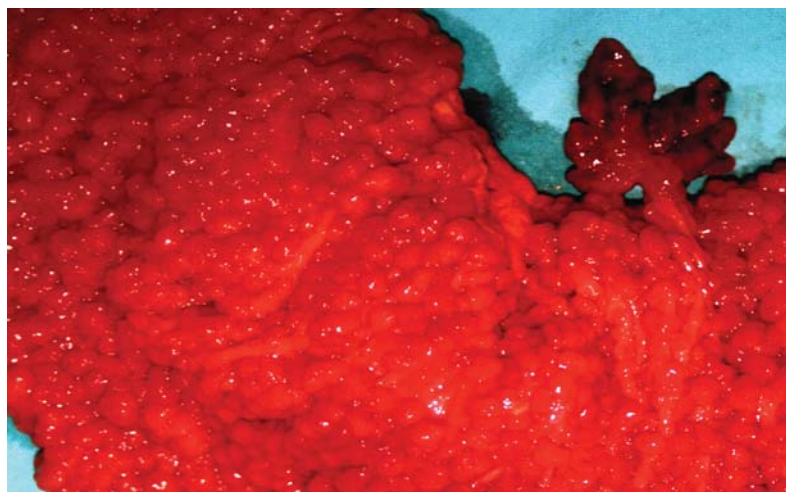
Key words: familial polyposis coli, syndromes, cancer.

i bardzo licznymi polipami [6]. Występowanie mutacji we fragmencie genu między kodonami 1422 i 1578 jest związane z występowaniem objawów pozajelitowych, klasyfikowanych jako zespół Gardnera [7, 8].

Mutacje dziedziczne genu *APC* i innych genów supresorowych powstają w linii płciowej jednego z rodziców lub na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego. Nosiciele mutacji wytwarzają 50% gamet ze zmutowanym genem. W związku z tym ryzyko wystąpienia nosicielstwa u potomstwa nosiciela z osobą niebędącą nosicielem mutacji wynosi 50%. Mutacje w genie *APC* są identyfikowane w 50–80% rodzin z rozpoznaniem FAP [9–12]. Mutacje genu *APC* to najczęściej delecje lub insercje kilku nukleotydów zmieniające ramkę odczytu. Większość mutacji w genie *APC* prowadzi do skrócenia produktu białkowego genu w wyniku powstania kodonu STOP. Mutacje tego genu są heterogenne, ale 2 z nich występują z podwyższoną częstością. Najczęściej występującą mutacją w genie *APC* jest delecja 5 par zasad w kodonie 1309 (3927-3931delAAAGA). W Polsce występowanie tej mutacji obserwuje się u 12% rodzin [8]. W literaturze opisano populacje, gdzie nie obserwowano jej wcale, w większości populacji Europy północnej jej częstość jest na poziomie, 10% choć obserwowano jej występowanie nawet na poziomie 16% rodzin [3, 4, 11, 12]. Podwyższoną częstość obserwuje się również w przypadku delecji 5 par zasad w kodonie 1061 (3183-3187delACAAA). Mutacja ta występuje z częstością 5–6%, ale i w tym przypadku obserwuje się występowanie różnic w poszczególnych populacjach. W większości wykryte mutacje genu *APC* występują w 5' końcu eksonu 15 genu *APC*, a pozostałe mutacje występują pomiędzy kodonami 200–1600, rzadko za kodonem 1600. Poza mutacjami punktowymi znaczny udział w warunkowaniu występowania rodzinnej polipowatości mają duże delecje obejmujące cały gen *APC* lub jego fragmenty. Ocenia się, że ten typ mutacji może występować nawet u kilkunastu procent rodzin, w których nie wykryto mutacji punktowej [13].

Z klinicznego punktu widzenia polipowatość jelita grubego charakteryzuje się obecnością licznych (co najmniej 100) polipów, którymi usiana jest błona śluzowa całego jelita grubego, a zwłaszcza odbytnicy (ryc. 1).

Polipy mają budowę gruczolaków cewkowych, rzadziej kosmkowych, a ich liczba waha się najczęściej pomiędzy 500 a 2500. Cechą charakterystyczną dla polipowatości (poza polipowatością młodzieńczą) jest nieuchronność powstania zmian o charakterze złośliwym, a powstający nowotwór ma w 50% charakter wielogniskowy. Najczęstszą postacią polipowatości jelita grubego jest polipowatość rodzinna gruczolakowata (FAP – *familial adenomatous polyposis*). Cechami klinicznymi występującymi bardzo często u chorych z FAP są przebarwienia siatkówki [14] oraz zniekształcenia paznokci (obserwacje



Ryc. 1. Fragment resekowanego jelita grubego z licznymi zmianami polipowatymi (materiał własny)

Fig. 1. Part of the resected colon with multiple polyps (own material)

własne). Istnieje związek między skróceniem białka APC w wyniku mutacji a przebiegiem choroby. Jeśli mutacja terminująca występuje przed kodonem 157, obserwuje się mniej liczne polipy (AFAP – *attenuated familial adenomatous polyposis*), klasyczny przebieg choroby występuje, jeśli mutacja terminująca położona jest między kodonami 196 a 1600 [9, 15]. Zespół Gardnera charakteryzuje się obecnością gruczolaków w innych odcinkach przewodu pokarmowego, torbielami gruczolów łojowych w skórze, kostniakami (najczęściej żuchwy, łopatki i kości długich) i występowaniem guzów tkanki łącznej. Około 45% nowotworów tkanek włóknistych spotykanych w tym zespole stanowią desmoidy [16]. Rzadziej obserwuje się zaburzenia budowy zębów i współwystępowanie raków dwunastnicy i tarczycy. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego jest analogiczne, jak w przypadku chorych z FAP. W przypadku rozpoznania zespołu Gardnera stwierdza się mutacje między kodonami 1403 i 1578 [17]. Do rzadszych zespołów polipowatości należy zespół Peutza-Jeghersa, charakteryzujący się występowaniem licznych hamartomatycznych polipów błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obecnością melanozy błony śluzowej i skóry wokół warg, w jamie ustnej, na twarzy, w okolicy narządów płciowych oraz na dłoniach. Polipy są obecne najczęściej w jelicie cienkim (100%), jelicie grubym (30%) i żołądka (25%). Odsetek występowania raka jelita u chorych z polipowatością Peutza-Jeghersa jest zbliżony do odsetka zachorowań w populacji normalnej, przemiana ta występuje jednak już w 2. i 3. dekadzie życia [18]. Należy również pamiętać, że polipy hamartomatyczne, zwłaszcza mnogie, mogą być przyczyną wielu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i stanowić przyczynę niedrożności (z powodu wgłobienia) i krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, ze względu na łatwą samoamputację polipów. Bardzo istotne jest znacznie podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki, sutka, płuc, jajnika i macicy u chorych z zespołem Peutza-Jeghersa [19]. Rzadko występujący zespół Turcota rozpoznaje się w przypadku współwystępowania guzów centralnego układu nerwowego z rakiem jelita grubego powstałym na podłożu polipowatości (najczęściej *medulloblastoma cereberallis*) bądź HNPCC (najczęściej *glioblastoma multiforme*) [20, 21].

Diagnostyka zespołów polipowatości

W przypadku dziedzicznych chorób nowotworowych bardzo istotne jest przedobjawowe określenie nosicieli mutacji zmutowanego genu. Ma to istotne znaczenie dla wszystkich członków grupy ryzyka. Osoby niebędące nosicielami mutacji są uwalniane od stresu związanego ze świadomością ryzyka jej wystąpienia, a u nosicieli mutacji można zastosować odpowiednią profilaktykę. Wczesne wykrywanie nosicieli mutacji ma także wymiar ekonomiczny, ponieważ stosowanie wysoce specjalistycznej opieki medycznej ogranicza się tylko do przypadków, w których jest ona wymagana. Diagnostyka molekularna opiera się na wykryciu mutacji powodującej utratę funkcji genu, a następnie na przesłedzeniu jej dziedziczenia w badanej rodzinie.

Gen *APC* jest dość dużym genem, dlatego w przypadku poszukiwania mutacji punktowych stosuje się metody przesiewowe, a następnie określa się sekwencje fragmentu, w któ-

rym w badaniach przesiewowych zaobserwowano zmianę w migracji fragmentów DNA. Stosuje się 2 metody: analizę heterodupleksów z modyfikacjami oraz metodę badania polimorfizmu konformacji jednoniciowego DNA (SSCP – *single strand conformation polymorphism*). Poszukiwanie większych mutacji obejmujących cały gen lub jego fragmenty przeprowadza się, stosując jednoczesną analizę liczby uzyskiwanych produktów PCR po ligacji kilkudziesięciu sond zhybrydowanych do poszczególnych eksonów, genu oraz do sekwencji kontrolnych położonych na innych chromosomach niż badany gen.

Analiza heterodupleksów może być stosowana tylko wtedy, gdy mutacje występują w układzie heterozygotycznym. Badane fragmenty mogą obejmować nawet 800 nukleotydów. W pierwszym etapie badany fragment powiela się metodą PCR (*polymerase chain reaction*). Powielone fragmenty poddaje się obróbce termicznej polegającej na denaturacji, a następnie powolnej renaturacji. W wyniku tego zabiegu otrzymuje się homodupleksy nici zmutowanych, homodupleksy nici niezmutowanych oraz heterodupleksy nici zmutowanych i niezmutowanych. Heterodupleksy w czasie rozdziału w żelu poliakrylamidowym migrują najczęściej wolniej od nici w pełni komplementarnych. Różnica ta wynika z wystąpienia jednoniciowej struktury w miejscu mutacji. Ta właściwość jest wykorzystywana we wszystkich metodach opartych na analizie heterodupleksów. Zmiana szybkości migracji w czasie rozdziału elektroforetycznego nie zawsze jest obserwowana w trakcie rozdziału. Nie bez znaczenia jest tu rodzaj mutacji, jej położenie w badanym fragmencie. Delecje i insercje części wywołują zmianę szybkości migracji niż substytucje. Mutacje położone na końcach badanego fragmentu rzadziej prowadzą do zmiany szybkości migracji. W celu podniesienia wykrywalności mutacji wprowadza się do tej metody modyfikacje. Modyfikacje polegają na zmianie zawartości czynników denaturujących w żelu oraz temperatury rozdziału [22]. Dobranie optymalnych warunków do wykrywania jak największej liczby typów mutacji jest dość trudne. W celu podniesienia efektywności metody w czasie rozdziału stosuje się gradient temperaturowy (TGGE – *temperature gradient gel electrophoresis*) lub gradient żelu denaturującego (DGGE – *denaturing gradient gel electrophoresis*). Tworzenie heterodupleksów wykorzystuje się również w analizie DHPLC (*denaturing high-performance liquid chromatography*). Produkty PCR po obróbce termicznej immobilizuje się na żelu, a następnie wyplukuje się w gradiencie czynnika denaturującego (*acetonitryl*). Nie w pełni komplementarne fragmenty słabiej wiążą się z kolumną i są szybciej z niej wyplukiwane. W czasie wyplukiwania DNA ilość DNA jest mierzona w wyphywającej z kolumny cieczy światłem o długości 260 nm.

Inną grupę metod stanowią metody oparte na SSCP. Produkty PCR zdenaturowane termicznie w buforze obciążającym z dodatkiem czynnika denaturującego rozdziela się elektroforetycznie w natywnym żelu poliakrylamidowym. W czasie elektroforezy jednoniciowa cząsteczka DNA tworzy wewnętrzne sparowania, przyjmując w ten sposób określoną konformację przestrzenną, warunkowaną sekwencją nukleotydów. Wielkość i konformacja jednoniciowych fragmentów DNA wpływa na szybkość migracji. W porównaniu z sekwencją prawidłową, fragment z mutacją może przyjąć inną konformację przestrzenną i migruje ze zmienioną szybkością. Również w tym przypad-

ku rodzaj mutacji oraz położenie względem końca badanego fragmentu ma wpływ na skuteczność analizy. Do detekcji konformerów stosuje się barwienie srebrem, znakowanie izotopem lub znacznikiem fluorescencyjnym. Najlepszą wydajność (95% wykrytych zmian) osiąga się dla fragmentów DNA o długości 100–300 pz. Ponieważ czułość metody spada wraz z długością analizowanego fragmentu DNA, produkty PCR można trawić odpowiednio dobranym enzymem restrykcyjnym.

Do diagnostyki molekularnej niezbędne jest określenie, jak zmiana wystąpiła w sekwencji DNA. Metody przesiewowe pozwalają tylko na określenie, w jakim fragmencie występuje zmiana w sekwencji. Kolejnym krokiem jest analiza sekwencji tego fragmentu poprzez sekwencjonowanie DNA. Sekwencjonowanie polega na określeniu sekwencji nukleotydów i jest podstawową techniką, stosowaną w celu poznania struktury i funkcji genów. Najpowszechniej stosowana jest metoda enzymatyczna Sangera. Podstawą sekwencjonowania enzymatycznego jest przeprowadzona przez polimerazę DNA synteza komplementarnej nici na matrycy DNA. W przypadku znakowania jednobarwnego każda z czterech próbek zawiera: matrycowy DNA, starter, mieszaninę deoksynukleotydów (dNTP), bufor reakcyjny, polimerazę DNA i jeden z dideksynukleotydów (ddNTP). Synteza nici DNA kończy się w miejscu wbudowania dideksynukleotydu. Ponieważ dideksynukleotydy nie mają grupy hydroksylowej w pozycji 3', rybozy nie mogą utworzyć wiązania fosfodiesterowego z następnym deoksynukleotydem i uniemożliwiają włączenie do syntetyzowanego łańcucha kolejnego nukleotydu. W wyniku każdej z 4 reakcji otrzymuje się fragmenty o różnej długości, zakończone odpowiednim nukleotydem, zależnie od użytego ddNTP. Rozdział fragmentów DNA w denaturującym żelu poliakrylamidowym pozwala określić kolejność zasad na podstawie długości prążków. W celu detekcji prążków stosuje się głównie autoradiografię lub fluorescencję. Enzymatyczna metoda sekwencjonowania jest szybka, ma bardzo dużą rozdzielczość i pozwala na sekwencjonowanie odcińków DNA o długości ok. 500–700 nukleotydów.

Zastosowanie diagnostyki molekularnej pozwala wskazać osoby z grupy, u których choroba wystąpi na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. W przypadku FAP poszukiwanie mutacji rozpoczyna się od osoby z klinicznie zdiagnozowaną chorobą. W związku z występowaniem asocjacji przebiegu choroby z lokalizacją mutacji, bardzo ważne do optymalizacji badań molekularnych jest wyraźne opisanie przebiegu choroby i występowania objawów pozajelitowych. Materiałem do badań jest DNA izolowany z komórek krwi obwodowej. Po zidentyfikowaniu mutacji w rodzinie bada się jej występowanie u osób z grupy ryzyka. Ponieważ wiek występowania objawów choroby jest bardzo zmienny, pacjentom obarczonym ryzykiem doradza się uczestniczenie w programie wczesnej detekcji, polegającym na rektosigmoidoskopii wykonywanej co roku. Pozwala to na wykrycie polipów na długo przed tym, nim rozwinię się nowotwór inwazyjny. Ryzyko wystąpienia nowotworu u osób mających polipy jest stuprocentowe i interwencja chirurgiczna jest niezbędna do ratowania życia pacjenta.

Badania molekularne genu *APC* w Polsce prowadzone są od wielu lat. W 1997 r. w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu utworzono bank DNA dla polskich rodzin z FAP.

Instytut współpracuje z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM w Poznaniu, a także z wieloma ośrodkami chirurgii i poradnictwa genetycznego w kraju [8]. Dotychczas zgromadzono próbki DNA od prawie 200 rodzin z FAP.

Diagnostyka kliniczna polipowatość jelita grubego opiera się na badaniach endoskopowych. Standardem pozostaje rektosigmoidoskopia. W rodzinach obciążonych polipowatością rodzinną jest to badanie, które powinno się wykonywać raz w roku, rozpoczynając badania w wieku 10–12 lat. W przypadku niestwierdzenia polipów w badaniach endoskopowych do 45.–50. roku życia sugeruje się odstępianie od sigmoidoskopii kontrolnych, chociaż granica wieku nie została jednoznacznie ustalona. W przypadkach polipowatość z niewielką liczbą polipów (AFAP – *atenuated familial adenomatous polyposis*) oraz w przypadku lokalizacji polipów w okrężnicy prawej badaniem zalecanym jest kolonoskopia. Jeśli wykonanie pełnej kolonoskopii nie jest technicznie możliwe, powinien zostać wykonany wlew kontrastowy jelita grubego. Osobnym zagadnieniem pozostaje konieczność weryfikacji obecności zmian pozajelitowych. Do pełnej kontroli pacjentów z zespołami polipowatość niezbędne są badania dodatkowe, mające na celu wczesne wykrycie zmian pozaokreślniczych: żołądka, dwunastnicy, trzustki, tarczycy, tkanek miękkich, sutka, płuc, jajnika. Z tego względu badaniem zalecanym u wszystkich chorych z zespołami polipowatość powyżej 25. roku życia jest gastroduodenoskopia. Polipy gruczolakowate dwunastnicy i/lub żołądka obserwuje się u 20–100% chorych z FAP [23, 24, 25], gruczolaki żołądka opisywane są rzadziej, część autorów nie podaje ich obecności [26], część stwierdza je w 2–44% przypadków [27, 28]. Istotnym problemem klinicznym u chorych z zespołami polipowatość są desmoidy, guzy o charakterze niezłośliwym, często jednak naciekające sąsiednie narządy, dające duży odsetek wznowy i trudne do radykalnego wyleczenia [29]. W celu wczesnego wykrycia tych zmian w obrębie jamy brzusznej zaleca się kontrolne badanie USG brzucha raz w roku, z poszerzeniem diagnostyki o tomografię komputerową w przypadku niejednoznacznych wyników badania. Również USG tarczycy raz w roku jest przez wielu autorów sugerowane jako standardowe badanie kontrolne (dostępność, bezinwazyjność i niskie koszty badania vs podwyższone ryzyko nowotworów tarczycy). Inne badania kontrolne powinny być ustalone indywidualnie na podstawie analizy przebiegu choroby w rodzinie (np. KT głowy w zespołach Turcota). Warto również wspomnieć o konieczności badania okulistycznego. Przebarwienia siatkówki są cechą współwystępującą z nowotworami jelita grubego na zasadzie asocjacji. Charakterystyczne dla zespołów polipowatość jest stwierdzenie więcej niż 4 ognisk przebarwień zlokalizowanych w obu gałkach ocznych. Przebarwienia obserwowane są w ok. 65% przypadków [30]. Ich obecność jest pomocna diagnostycznie, zwłaszcza w rodzinach, w których nie udało się zlokalizować mutacji, a analiza pośrednia nie pozwala na określenie grupy podwyższonego ryzyka.

Leczenie zespołów polipowatości

Ze względu na uwarunkowany genetycznie charakter schorzenia nie ma w tej chwili możliwości leczenia przyczynowe-

go. Leczenie chirurgiczne, jedyne skuteczne postępowanie w tej grupie chorych, ogranicza się do zabiegów mających na celu uniknięcie przemiany złośliwej. W przypadkach FAP uważa się, iż zabieg powinien być wykonany w jak najkrótszym czasie po stwierdzeniu zmian morfologicznych typowych dla tej jednostki, tj. licznych polipów gruczolakowatych w jelicie grubym. Długotrwałe monitorowanie chorego celem odroczenia decyzji o zabiegu (często oczekiwane przez chorych) jest działaniem obciążonym dużym ryzykiem zbyt późnego rozpoznania ognisk raka. Nawet pobranie licznych wycinków w trakcie kolonoskopii nie daje gwarancji, że nie przeoczono ogniska raka *in situ*, często nieodbiegającego makroskopowo od pozostałych polipów. Przemiana złośliwa w zespolach polipowatości możliwa jest już w wieku 12–14 lat.

Podstawowym zabiegiem operacyjnym w przypadku polipowatości rodzinnych pozostaje proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego i wyłonieniem czasowej ileostomii dwulufowej, wykonywana ze wskazań elektrywnych. Za tego typu zabiegiem przemawia jego znaczna rozległość, pozwalająca na usunięcie niemal całego jelita grubego, czyli tkanki mogącej być punktem wyjścia nowotworu złośliwego [31]. Zwolennicy proktokolektomii podkreślają również, że nowotwory złośliwe u już operowanych chorych powstają zdecydowanie częściej u osób po kolektomiach, punktem wyjścia jest pozostawiony odcinek odbytnicy [32]. Wykonanie proktokolektomii odtwórczej nie chroni jednak całkowicie przed przemianą złośliwą w obrębie pozostawionego kikutu odbytnicy czy w obrębie zbiornika jelitowego. W materiale własnym kliniki u 2 chorych (1% wszystkich operowanych) konieczne było usunięcie zbiornika jelitowego ze względu na pojawienie się w nim raka. U 34 chorych (17%) stwierdzono obecność polipów gruczolakowatych w zbiorniku. Chorzy zostali poddani polipektomii endoskopowej, w 24 przypadkach polipektomie wykonywano więcej niż raz. W tej grupie u 8 chorych (4%) znajdujących się pod stałą kontrolą polipy w zbiorniku mają charakter zmian wielogniskowych, są częściowo przysadziste, chorzy poinformowani są o ewentualności usunięcia zbiornika jelitowego.

W publikacjach przeglądowych podkreśla się dopuszczalność kolektomii z zespoleniem ileorektalnym. Zabieg taki można rozważyć w przypadku, gdy w odbytnicy stwierdza się stosunkowo nieliczne polipy i chory akceptuje konieczność regularnie powtarzanych polipektomii endoskopowych. Zwolennicy tego rodzaju zabiegu podkreślają jego mniejszą rozległość, zachowanie unerwienia odbytnicy i związane z tym większy komfort funkcjonowania [33]. Obydwa rodzaje zabiegów (kolektomia i proktokolektomia) wykonywane są coraz częściej techniką laparoskopową. Wyniki odległe i odsetek powikłań operacji konwencjonalnych i laparoskopowych są zbliżone, lecz przebieg pooperacyjny jest zdecydowanie lepszy w grupie chorych operowanych laparoskopowo [34]. Analizując dynamicznie rosnący odsetek zabiegów laparoskopowych u chorych z zespołami polipowatości w ciągu ostatnich kilku lat, należy się spodziewać, że w przyszłości laparoscopia stanie się metodą z wyboru w leczeniu chirurgicznym.

Poszukiwanie jak najmniej obciążających metod leczenia chirurgicznego oraz identyfikacja i lepsze poznanie zespołów polipowatości z mniejszą liczbą polipów (AFAP) skłaniają niektórych autorów do stosowania powtarzanych polipektomii

endoskopowych w starannie wyselekcjonowanych grupach chorych. Metoda ta, w pełni akceptowana przez pacjentów, nie może być jednak obecnie absolutnie stosowana standardowo, nie jest też metodą rekomendowaną w zaleceniach dotyczących chirurgicznego leczenia polipowatości [35].

Kolejnym zagadnieniem pozostaje wyłanianie odbarczającej ileostomii dwulufowej u chorych po proktokolektomiach odtwórczych. Postępowanie to chroni chorego przed ewentualną nieszczelnością zespolenia i stwarza odpowiednie warunki do adaptacji błony śluzowej jelita cienkiego i jego transformacji w kierunku błony śluzowej jelita grubego. Poprzez postępujące spłaszczenie kosmków, zwiększenie przestrzeni międzykomórkowej, wzrost liczby komórek śluzowych, zwiększa się wchłanianie wody i elektrolitów, co zmniejsza tendencje do biegunek i istotnie redukuje liczbę oddawanych stolców. W grupie chorych operowanych przez autorów niniejszej pracy wyłonienie odbarczającej ileostomii miało miejsce we wszystkich przypadkach i pozostaje obowiązującą procedurą. Niektóre ośrodki decydują się jednak na odstąpienie od wyłonienia czasowej ileostomii w starannie wyselekcjonowanych przypadkach [36]. Warunkiem jest wytworzenie pewnego zespolenia, bez napięcia, potwierdzonego kontrolą szczelności (błękit metylenowy), dobre ukrwienie zespalanych odcinków jelita, pełne krążki staplerowe, brak zaburzeń ogólnoustrojowych, brak cech niedrożności przed zabiegiem, sprawny aparat zwieraczowy zweryfikowany badaniem manometrycznym oraz akceptacja przez chorego przejściowego dyskomfortu spowodowanego dużą ilością płynnych początkowo stolców. Niewątpliwą korzyścią takiego postępowania jest uniknięcie kolejnego zabiegu operacyjnego – likwidacji ileostomii – i związanych z nim powikłań. Wydaje się również, że może to wpływać korzystnie na psychikę chorych, którzy mają świadomość zakończenia procedur chirurgicznych i unikają konieczności funkcjonowania ze stomią. Trzeba zaznaczyć, że dla części pacjentów wyłonienie czasowej ileostomii pozostaje największym problemem, często też strach przed funkcjonowaniem ze stomią jest podstawowym motywem odrzucania czy nawet chęci rezygnacji z zabiegu operacyjnego.

Ograniczone ramy artykułu uniemożliwiają omówienie metod leczenia chirurgicznego zmian o lokalizacji pozajelitowej. Zmiany te to przede wszystkim desmoidy (włókniakowatość naciekowa), guzy o nieznannej etiologii, stosunkowo często występujące u chorych z zespołami polipowatości (10–25% chorych). Mimo niezłośliwego charakteru guzy te, rosnąc w sposób niekontrolowany, naciekając i niszcząc przez ucisk i postępujące niedokrwienie narządy jamy brzusznej, stanowią duży problem u chorych z zespołami polipowatości. Radykalne leczenie chirurgiczne desmoidów, postępowanie zalecane jako metoda z wyboru, jest często trudne technicznie i niepewne co do wyników odległych (duże ryzyko wznowy miejscowej). Duże nadzieje wiąże się z nieoperacyjnymi metodami leczenia, jak radio- czy chemioterapia. Bardzo obiecujące są doniesienia o wysokiej skuteczności terapii z użyciem doksorubicyny z dakarbazyną [37].

Ze względu na konieczność wykonania licznych badań kontrolnych (diagnostycznych i pooperacyjnych) i rozległość koniecznego zabiegu operacyjnego, opiekę nad chorymi z ze-

spotami polipowatości powinny sprawować wyspecjalizowane ośrodki. W celu zwiększenia efektywności badań oraz precyzyjnego określenia grupy wysokiego ryzyka konieczna jest również stała współpraca z ośrodkiem genetycznym. Rejestr polipowatości, obejmujący swym zasięgiem cały kraj, jest najlepszą i najbardziej efektywną metodą pozwalającą na skuteczną opiekę nad rodzinami z zespołami polipowatości.

Piśmiennictwo

- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251: 1366-70.
- Ruiz-Ponte C, Vega A, Carracedo A, Barros F. Mutation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in northwest Spanish patients with familial adenomatous polyposis (FAP) and sporadic colorectal cancer. *Hum Mutat* 2001; 18: 355.
- Varesco L, Varesco L, Gismondi V, et al. Identification of APC gene mutations in Italian adenomatous polyposis coli patients by PCR-SSCP analysis. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 280-5.
- Schnitzler M, Koorey D, Dwight T, Tomaras C, Macrae F, Marsh D, Robinson B. Frequency of codon 1061 and codon 1309 APC mutations in Australian familial adenomatous polyposis patients. *Hum Mutat* 1998 (suppl 1): S56-7.
- Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, 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: 4055-7.
- Caspari R, Olschwang S, Friedl W, 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: 337-40.
- Plawski A, Lubinski J, Banasiewicz T, et al. Novel germline mutations in the adenomatous polyposis coli gene in Polish families with familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 2004; 41: e11.
- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993; 2: 425-34.
- Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, et al. Screening for germ-line mutations in familial adenomatous polyposis patients: 61 new patients and a summary of 150 unrelated patients. *Hum Mutat* 1992; 1: 467-73.
- van der Luijt RB, Khan PM, Vasen HF, et al. Molecular analysis of the APC gene in 105 Dutch kindreds with familial adenomatous polyposis: 67 germline mutations identified by DGGE, PTT, and southern analysis. *Hum Mutat* 1997; 9: 7-16.
- Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis et al., Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-21.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P, Friedl W. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 2005; 42: 185-92.
- Blair NP, Trempe CL. Hypertrophy of the retinal epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am J Ophthalmology* 1980; 90: 661-5.
- Spirio L, Olschwang S, Groden J. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-7.
- Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal J. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 1983; 15: 2201-04.
- Davies DR, Armstrong JG, Thakker N. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1151-8.
- Salwa-Żurawska W. Aspekty kliniczno-morfologiczne polipów jelita grubego. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 201-4.
- Spigelman AD. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-93.
- Krokowicz P. The Turcot syndrome. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 113-5.
- Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-92.
- Plawski A, Jura J, Słomski R. Wykrywanie mutacji punktowych w genie supresorowym APC człowieka metodą heterodupleksów. *Przykłady analiz DNA*. 2001: 80-89.
- Iida M, Aoyagi K, Fujimura Y, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S. Nonpolyoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 305-8.
- Seow-Choen F, Ho JM, Wong J, Goh HS. Gross and histological abnormalities of the foregut in familial adenomatous polyposis: a study from a South East Asian Registry. *Int J Colorectal Dis* 1992; 35: 1170-3.
- Yao T, Iida M, Ohsato K, Watanabe H, Omae T. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977; 73: 1086-92.
- Kurtz RC, Sternberg SS, Miller HH, Decosse JJ. Upper gastrointestinal neoplasia in familial polyposis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 459-65.
- Ranzi T, Castagnone D, Velio P, Bianchi P, Polli EE. Gastric and duodenal polyps in familial polyposis coli. *Gut* 1981; 22: 362-7.
- Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 1987; 28: 306-14.
- Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, Kulig A. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol* 2006; 57: 5-15.
- Petersen GM. Genetic counseling and predictive genetic testing in familial adenomatous polyposis. *Seminars in Colon & Rectum Surgery* 1995; 6: 55-60.
- Hassan I, Chua HK, Wolff BG, Donnelly SF, Dozois RR, Larson DR, Schleck CD, Nelson H. Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2032-7.
- Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, Phillips RK, Tekkis PP. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93: 407-17.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-98.
- Larson DW, Cima RR, Dozois EJ, Davies M, Piotrowicz K, Barnes SA, Wolff B, Pemberton J. Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. *Ann Surg* 2006; 243: 667-70.
- Kadmon M. Preventive surgery for familial adenomatous polyposis coli. *Chirurg* 2005; 76: 1125-34.
- Remzi FH, Fazio VW, Gorgun E, et al. The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 470-7.
- Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 11-2.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Michał Drews**
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Akademia Medyczna
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań