

# Perekondlik adenomatoosne polüpoos: ülevaade ja ühe perekonna haigusjuht

Piret Laidre<sup>1</sup>, Jaan Soplepmann<sup>2,3</sup>, Oivi Uibo<sup>4,5</sup>, Kairi Raime<sup>6</sup>, Maria Yakoreva<sup>1,5</sup>, Gerli Mirka<sup>4</sup>, Hanno Roomere<sup>1</sup>, Katrin Õunap<sup>1,5</sup>

Eesti Arst 2015;  
94(1):38–43

Saabunud toimetusse:  
17.11.2014  
Avaldamiseks vastu võetud:  
22.12.2014  
Avaldatud internetis:  
30.01.2015

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus,

<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,

<sup>3</sup> TÜ hematoloogia-onkoloogia kliinik,

<sup>4</sup> TÜ Kliinikumi lastekliinik,

<sup>5</sup> TÜ lastekliinik,

<sup>6</sup> TÜ loodus- ja tehnoloogiateaduskond

Kirjavahetajaautor:

Piret Laidre  
piret.laidre@kliinikum.ee

Võtmesõnad:

perekondlik adenomatoosne polüpoos, pärilikkus, haigete jälgimine, ravi

Perekondlik adenomatoosne polüpoos (*familial adenomatous polyposis*, FAP) on kõige sagedasem päriliku polüpoosi sündroom ning haigusega kaasneb väga suur risk haigestuda jämesoolevähki. Jämesoole polüüpide tekke põhjuseks neil patsientidel on autosoom-dominantselt päranduv mutatsioon APC (*adenomatous polyposis coli*) geenis, mis lokaliseerub viendas kromosoomis (5q21-q22). Enamikul juhtudest on mutatsioon päritud ühelt vanematest ja suguvõsas on teada ka teisi jämesoolevähiga pereliikmeid. 20–25%-l haigetest on aga tegemist *de novo* ehk uustekkelise muutusega ning sel juhul ei ole perekonnas polüpoosi ja/või jämesoolevähki varem diagnoositud (1–4). APC geeni mutatsioonide esinemise sagedus on ligikaudu 1 : 10 000 sünni kohta (1). Mutatsiooniga patsiendi kõikidel järglastel on 50%-line tõenäosus pärida sama geenimuutus.

APC geeni mutatsiooniga isikutel ilmnevad jämesoole adenomatoossed polüübid tavaliselt teismeliseeas ja haigusele on iseloomulik jämesooles sadade ning isegi tuhandete polüüpide moodustumine. 35. eluaastaks on polüpoos kujunenud 95%-l mutatsiooniga isikutest (2). Düsplastilised muutused polüübikeos põhjustavad peaaegu vältimatult jämesoolevähki tekke. Enamasti haigestutakse jämesoolevähki neljandal elukümnendil, kuid välistatud ei ole pahaloomulise kasvaja teke ka lapseeas. Kõikidest jämesoolevähki juhtudest moodustab FAP vähem kui 1%.

10–30%-l FAP sündroomiga patsientidest areneb ka desmoidtuumor. See on müofibroblastide klonaalset proliferatsioonist tingitud kasvaja, mis on lokaalselt invasiivse kasvuga, kuid ei metastaseeru (2).

FAP sündroomi peaks kahtlustama ning testimine APC geeni mutatsioonide suhtes on näidustatud järgmistel juhtudel:

- patsiendil esineb jämesooles üle 10 adenoomi,
- patsiendil esineb sidekoekasvaja (desmoid),
- lähisugulasel on tuvastatud mutatsioon APC geenis (3).

Adenomatoosse polüpoosi korral tekib polüüpe sageli lisaks jämesoolele ka seede-

trakti teistes osades. Mao polüübid võivad olla kaht tüüpi: enamasti on tegu healoomulise kuluga hüperplastiliste polüüpidega, kuid võib esineda ka maligniseerumispotentsiaaliga adenoomi (eriti maolukuti piirkonnas).

Kaksteistsõrmiksoole adenomatoossed polüübid tekivad üle 80%-l FAP-patsientidest, need paiknevad rohkem Vateri ampulli piirkonnas ning nende maligniseerumise risk on samuti suur (5).

Mutatsiooni asukoht APC geenis määrab suures osas ära ka jämesoole polüpoosi raskusastme. Polüüpide arvu alusel jaotatakse FAP klassikaliseks ja atenueeritud ehk leebeks vormiks (*attenuated familial adenomatous polyposis*, AFAP).

AFAP korral on haiguse kliiniline kulg kergem, jämesooles esineb alla 100 polüübi ning soolevähki haigestutakse hilisemas eas.

Mõned autorid eristavad ka klassikalisel FAP-l kaht alavormi: mõõdukat ja rasket polüpoosi (vt tabel 1) (6). Selline jaotus võimaldab paremini hinnata kolorektaalset vähi tekkeriski, mis omakorda mõjutab patsiendi edasist jälgimist ja raviotsuseid.

Jämesooleväliste pahaloomuliste kasvaja elupuhune tekkerisk FAP sündroomiga patsientidel on toodud tabelis 2 (2).

Eestis on APC geeni mutatsioonide tuvastamine võimalik kogu geeni sekvenee-

rimise meetodil. Analüüsi tehakse patsiendi täisverest eraldatud DNAst.

**APC GEENI PEREKONDLIKU MUTATSIOONI TAUST**

APC on tuumorsupressorgeen, mis koosneb 8535 aluspaarist, sisaldades 15 eksonit, mis kodeerivad 2843 aminohappe pikkust valku. Ekson 15 moodustab ligikaudu 75% kodeerivast järjestusest ja on kõige sagedamini muteerunud piirkond. APC geen kodeerib polüfunktsionaalset valku, millel on keskne roll erinevates bioloogilistes protsessides: nii signaaliülekanal, adhesioonil, tsütoskeleti stabiliseerimisel kui ka rakutsükli regulatsioonil ja apoptoosis (7).

Kirjeldamisele tulevas perekonnas on adenomatoosse polüpoosi põhjuseks APC geeni mutatsioon c.3184\_3187delCAAA, mille puhul deleteerub 4 nukleotiidi (CAAA) APC geeni positsioonides 3184–3187. Valgu tasemel on vastav muutus p.Gln1062Valfs\*63, mis lahtiseletatuna tähendab, et normaalsel juhul paikneb valgu positsioonis 1062 aminohape glutamiin, mis deletsiooni tagajärjel muutub valiiniks, põhjustades lugemisraami nihke, mille tagajärjeks on 63 aminohappe kaugusel enneaegse stoppkoodoni teke.

Täpsemalt põhjustab raaminihke mutatsioon p.Gln1062Valfs\*63 APC valgusünteesi katkemise 1125. aminohappe positsioonis, põhjustades valguprodukti lühenemise 1718 aminohappe võrra (vt joonis 1). InSiGHT-i (*The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Incorporated*) andmebaasis on leitud mutatsiooni kirjeldatud patogeensena 9 isikul, kellest 3-1 esines sooles FAP klassikaline vorm, 1 isikul atüüpiline vorm ning 5 juhul ei olnud fenotüüpi kirjeldatud (8).

See perekondlik mutatsioon asub geeni piirkonnas, kus mutatsioonid on rohkem seotud klassikalise FAP fenotüübiga (1020. ja 1170. aminohappe vahel). Polüpoos kujuneb nendel patsientidel välja keskmiselt 16. eluaasta paiku (9, 10).

**PERELIIKMETE UURIMISE TAKTIKA**

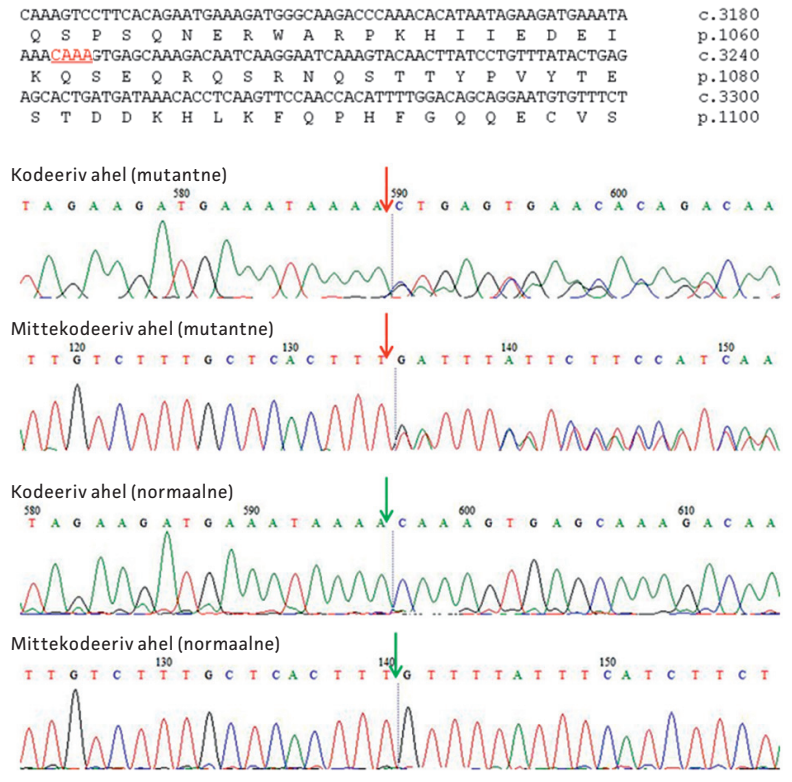
Adenomatooset polüpoosi põhjustava geenimutatsiooni tuvastamise järel on pereliikmetele võimalik pakkuda nn kaskaadskriiningut. Selle käigus tehakse pärilikkuseuringud perekonnas esineva geenimutatsiooni kandluse suhtes mutatsiooniga isiku 1. astme sugulastele ja edasi omakorda

**Tabel 1.** Perekondliku adenomatoosse polüpoosi (FAP) klassifikatsioon, arvestades polüpoosi raskusastet (6)

	Fenotüüp	Kolorektaalsete adenoomide arv	Polüpoosi tekke vanus
Klassikaline FAP	Raske polüpoos	Tuhendeid	1. ja 2. elukümnendil
	Mõõdukas polüpoos	100–1000	2. ja 3. elukümnendil
Atenueeritud FAP (AFAP)	Vähene polüpoos	< 100	4. ja 5. elukümnendil

**Tabel 2.** Jämesoolevõlviliste kasvajate tekke risk perekondliku adenomatoosse polüpoosi (FAP) sündroomiga patsientidel (2)

Lokalisatsioon	Kasvaja tüüp	Elupuhune kasvajarisk
Peensool: kaksteistsõrmik	Kartsinoom	4–12%
Peensool: kaksteistsõrmikust distaalsemal	Kartsinoom	Madal
Kilpnäär	Papillaarne kilpnäärmevähk	1–2%
Maks	Hepatoblastoom	1,6% (haigestumine tavaliselt kolmel esimesel eluaastal)
Pankreas	Adenokartsinoom	~ 1%
Kesknärvisüsteem	Tavaliselt medulloblastoom	< 1%
Magu	Adenokartsinoom	< 1%
Sapiteed	Adenokartsinoom	Madal (kuid keskmisest suurem risk)



**Joonis 1.** APC geeni ekson 15E perekondliku mutatsiooni sekveneerimine. c.3184\_3187delCAAA; p.Gln1062Valfs\*63 polüpoosiga isikul (tähistatud punase noolega) ja tervel isikul (tähistatud rohelise noolega). Sekveneerimine on teostatud ABI3730XL automaatsekvenaatoril.

uute mutatsioonikandjate lähisugulastele. Sellise skriiningu tulemusena on võimalik leida üles suure vähiriskiga pereliikmed ning pakkuda neile regulaarset tervisekontrolli, täiendavaid uuringuid ja õigeaegset kirurgilist ravi. Isikutel, kes ei ole pärinud seda haiguspõhjuslikku geenimuutust, ei ole aga eelkirjeldatud kasvajate tekke risk suurenenud ning nad ei vaja lisauuringuid.

## PEREKONDLIKU ADENOMATOOSSE POLÜPOOSI RAVI

FAP loomulik kulg viib peaaegu kõikidel juhtudel adenomatoossetes polüüpides düsplasia kujunemise ja edasise jämesoolevähi tekkeni. Tänapäeval on profülaktiliste meetmetega võimalik FAP sündroomiga patsientidel vähitekke riski tunduvalt vähendada. Oluline on hinnata sündroomi raskusastet, sest sellest oleneb kirurgilise ravi ajastus ja operatsioonimeetodi valik. Vaid väga vähestel AFAPga patsientidel, kellel esineb üksikuid polüüpe, on võimalik kogu jämesoolt säilitada. Neil korratakse iga 1–2 aasta järel koloskoopiat ning eemaldatakse selle käigus leitud polüübid. Ülejäänud patsiendid vajavad profülaktilist jämesooleoperatsiooni (11).

Arvestades jämesooleväliste kasvajate riski suurenemist, otsustatakse täiendavate uuringute maht individuaalselt, võttes arvesse patsiendi vanust, kaebusi, perekonnanamneesi ja geenimutatsiooni asukohta.

Jämesooleoperatsioonide põhitüübid FAP korral on

- 1) kolektoomia ileorektaalse anastomoosiga (KIA),
- 2) proktokolektoomia *ileum*'i reservuaari ja *anus*'e vahelise anastomoosiga (PKIA),
- 3) proktokolektoomia lõppileostoomiga (PKI).

Isikutel, kellel on tegemist märkimisväärse polüpoosiga käärsooles ja vähese, endoskoopilise polüpektoomiaga kontrollitava polüpoosiga pärasooles, tuleb kaaluda pärasoole säilitamist. Sellisel juhul tuleks valida KIA. KIA kujutab endast käärsoole täielikku eemaldamist, mille järel moodustatakse anastomoos *ileum*'i lõpuosa ja pärasoole vahel. Selline operatsioon on keskmise mahuga, vähete tüsistustega, sooletegevuse oluliste häireteta ning ei kahjusta põietööd ega seksuaalset funktsiooni. Pärast operatsiooni jääb patsient jälgimisele ning vajalik on endoskoopiline kontroll koos polüpektoomiaga 1–2 korda aastas. Aja möödudes, kui allesjäänud pära-

sooles tekib kontrollimatus hulgas uusi polüüpe, võib tekkida teisese profülaktilise proktektoomia vajadus.

Pärasoole ulatusliku haaratuse korral ei ole võimalik kasvajalist protsessi polüpektoomiatega kontrollida ning siis soovitakse teostada PKIA: käärsoole ja pärasoole täielik eemaldamine ning *ileum*'ist moodustatud reservuaari (*ileal pouch*) ühendamine *anus*'ega. Tegemist on keerulise operatsiooniga, mille puhul on sageli vaja luua ajutine ileostoom. PKIA järel võib esineda olulisi probleeme sooletegevusega ning üsna suur on põie- ja seksuaalfunktsiooni kahjustumise võimalus.

Klassikalise FAP korral, kui kaasuvad nn madal pärasoolevähk, sfinkteri funktsioonihäire või teised seisundid, mis välistavad PKIA teostamise, on ravijuhendites soovitatud PKI-d. See on operatsioon, kus eemaldatakse kogu käärsool ja pärasool ning peensoole lõpposa tuuakse kõhule ileostoomina. Ka selle meetodi korral võib põie- ja seksuaalfunktsioon kahjustuda. Operatsiooni iseloomustab suur maht ning see, et patsiendile jääb püsiv ileostoom (11, 12).

Kergemate FAP vormide korral on vahel võimalik kasutada ka teisi, säästvamaid operatsioonimeetodeid.

Kuna alla 20aastastel tekib jämesoolevähk väga harva, tehakse üldise seisukoha järgi profülaktilisi operatsioone täiskasvanuks saamise järel, kui inimene on füüsiliselt küps ning emotsionaalselt valmis võtma vastu otsuseid suure kirurgilise vahelesegamise ja selle tagajärgede kohta (13). Vahel võib seksuaalfunktsiooni häirumise ohu tõttu kaaluda operatsiooni edasilükkamist mõne aasta võrra, kuni patsiendil on loodud oma pere.

Vajaduse korral tuleb siiski operatsioon ette võtta nooremas eas. Sellise erandi moodustavad raskeid kliinilisi sümptomeid põhjustava polüpoosi juhud ja patsiendid, kellel on histoloogilisel uuringul leitud raske astme düsplasia.

Kui FAP-patsiendil on tegemist soolevähiga, sõltub operatsiooni maht vähikolde asukohast ja polüpoosi raskusastmest.

Kirjanduse andmetel mõjuvad teatud ravimid pärssivalt polüüpide tekkele jämesooles. Kliinilistes uuringutes on FAP korral testitud oomega-3-rasvhapet ning ravimeid tselekoksiib ja sulindak. Uuringute tulemused on olnud vasturääkivad, kuid on

selge, et piisavat kliinilist efekti nendel ravimitel ei ole (14).

## APC GEENI MUTATSIOONIGA PATSIENTIDE JÄLGIMINE

FAPga isikutele jälgimissoovituste andmisel lähtutakse rahvusvaheliselt tunnustatud juhendist (nt *NCCN Guidelines™*) (3), arvestades patsiendi vanust, kliinilisi probleeme, polüpoosi raskusastet, geenimutatsiooni ja perekonnaanamneesi.

Regulaarsete endoskoopiliste uuringute tegemisega on võimalik nende patsientide prognoosi tunduvalt parandada. Näiteks uuriti, kasutades Manchesteri polüpoosiregistri (*Manchester Polyposis Registry*) andmeid, kokku 273 FAPga isikut ning leiti, et jämesoole skriiningule allutatud FAP-patsientide keskmine eluiga kasvas 57,8-lt aastalt 70,4 aastani võrreldes skriiningueelse perioodi elueaga (15).

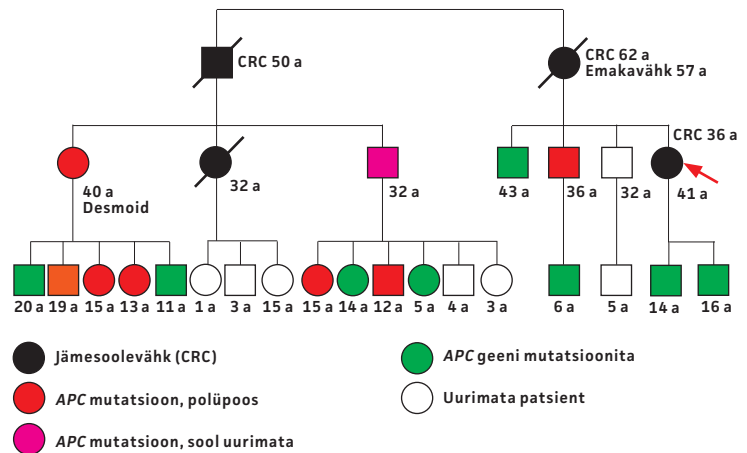
Tartu Ülikooli Kliinikum kasutatakse FAP sündroomiga patsientide jälgimisel NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) juhendeid (12). Enne profülaktilist jämesooleoperatsiooni tehakse, lähtudes adenoomide kujunemisest ja düsplaasia astmest, 1–2 korda aastas koloskoopiat koos polüüpide eemaldamisega. Esmane koloskoopia peaks olema tehtud 10.–15. eluaastal. Sooleresektsiooni järel endoskopeeritakse allesjäänud jämesoole kord aastas. Lisaks jämesooleuuringutele soovitatakse FAP sündroomiga patsientidele ösofago-gastroduodenoskoopiat iga nelja aasta järel (kui polüüpe maos ega kaksteistsõrmikus ei ole esinenud) või iga 1–3 aasta järel (kui esineb polüpoos). Papillaarse kilpnäärmevähi suurenenud riski tõttu soovitatakse hilisteismeliseeast alates teha igal aastal kilpnäärme ultraheliuuring (3).

Päriliku jämesoolevähiga patsientide (k.a FAP-patsientide) geneetilisest konsulteerimisest ja jälgimisest on kokkuvõtlikult kirjutatud ka Eesti Arsti 2012. aasta mais ilmunud artiklis (4).

## HAIGUSJUHT

Alljärgnevalt on kirjeldatud Lõuna-Eestist pärit perekonna haigusjuhtu (vt lisatud sugupuu, joonis 2). Tegemist on tõenäoliselt kõige rohkearvulisema päriliku haigusega suguvõsaga, keda Eestis on geneetiliselt uuritud.

Läbi kolme põlvkonna on suguvõsas kokku 27 liiget, kõik üksteisele 1.–2. astme

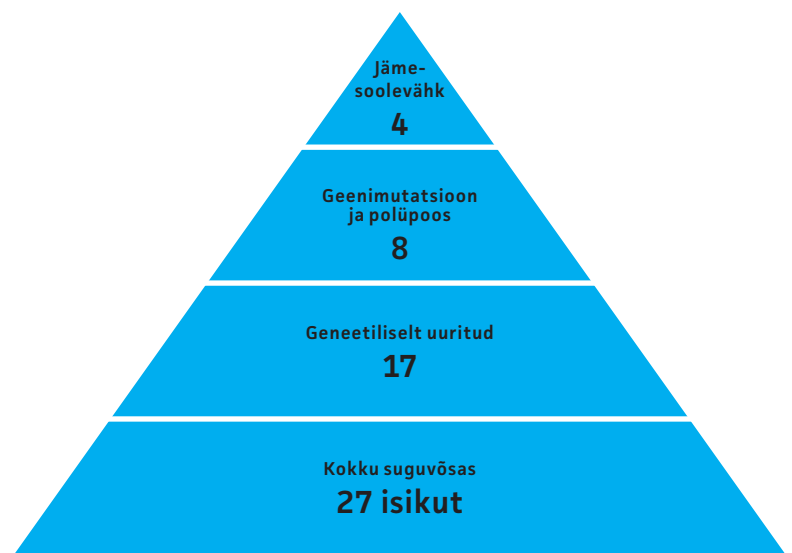


**Joonis 2.** Perekondliku adenomatoosse polüpoosiga perekond. Ruut tähistab meessugu, ring naissugu. Numbrid sümbolite juures märgivad isiku praegust vanust või surnud isikutel kasvujärgne haigestumise vanust. Noolega on tähistatud proband ehk esmaselt uuritud isik. Lähikriipsutatud isikud on surnud.

veresugulased. Perekonnas on neli isikut haigestunud kolorektaalvähi (haigus diagnoositud 32–62 aasta vanuselt), neist kolm on surnud (32-, 57- ja 62aastaselt).

Geneetilised uuringud on tehtud 17 pereliikmele ning perekondlikku adenomatooset polüpoosi põhjustav mutatsioon APC geenis on tuvastatud 9 patsiendil, neist 4 on alla 18aastased lapsed.

Geenimutatsiooniga isikutest 8 on käinud onkokiirurgi või gastroenteroloogi konsultatsioonidel ja neil kõigil on diagnoositud jämesoole adenomatoosne polüpoos (vt joonis 3). Polüpoosiga täiskasvanutest



**Joonis 3.** Isikute arv (suguvõsas kokku, neist geneetiliselt uuritud, polüpoosiga ja jämesoolevähiga).

on kahel isikul teostatud profülaktiline käärsoole reseksioon. Kõik polüpoosiga teismelised on laste gastroenteroloogi regulaarsel jälgimisel ning olenevalt düsplaasia astmest tehakse neile kordusuuringuid, sh koloskoopiat 1–2 korda aastas.

Suguvõsa uuringud algasid 2012. aasta detsembris, kui onkoloog suunas 39aastase naispatsiendi (nn proband, suguvõsa-joonisel tähistatud noolekesega) konsultatsioonile TÜ Kliinikumi geneetikakeskusesse päriliku adenomatoosse polüpoosi kahtluse tõttu (2011. aastal tehtud geeniuuringul oli tuvastatud APC geeni mutatsioon).

Patsiendil esinesid seedetraktikaebused alates 2008. aastast, mil ta tundis pärakust väljavõlvuvat polüüpi, kuid siis jämesoole uuringuid ei ordineeritud. Järgneva kahe aasta jooksul lisandusid alakõhuvalud, valu paremas küljes ning veresegune väljaheide. Kliinikumi kirurgilise onkoloogia osakonnas tehti talle märtsis 2010 proktokolektoomia koos ileostoomiaga III staadiumi umbsoole adenokartsinoomi tõttu. Kasvaja paiknes umbsooles ringjalt 5 cm alal, servades polüpooidsete vohanditega, kogu soole ulatuses esines hulgaliselt eri suurusega polüüpe (kuni 2 cm läbimõõduga, mõned neist 2–3 cm pikkuse jalaga). Histoloogiliselt uuriti 17 polüüpi, kõik osutusid näärmeepiteeli kerge kuni mõõduka düsplaasiaga adenoomideks.

Patsiendile teadaolevalt olid tema ema ja ema vend surnud jämesoolevähki (vastavalt 62- ja 57-aastaselt), kaugemate sugulaste kohta andmed puuduvad.

Geeniuuringud perekondliku mutatsiooni kandluse suhtes tehti ka patsiendi kahele pojale ja kahele vennale (üks vend elab välisriigis ja tema uuringute kohta andmed puuduvad): patsiendi pojad ja üks vend ei kannu APC geeni mutatsiooni, üks vendadest on aga samuti mutatsiooni kandja. Viimati mainitud isikule tehti 35 aasta vanuselt koloskoopia, mille käigus eemaldati pärakust 7 väikest polüüpi. Lisaks leiti rohkelt polüüpe sigmasooles ja alanevas käärsooles ning järjest vähenevas hulgas esines polüüpe, liikudes ristikäärsooles oraalsemale. Umbsooles ja ülenevas käärsooles likvideeriti argoonplasma koagulaatoriga kaks seal paiknenud väikest polüüpi. Arvestades sellist polüüpide jaotust, eemaldati edasise operatsiooni käigus patsiendil ristikäärsool, alanev käärsool, sigmasool ja pärakust proksimaalne kolmandik ning ühendati ülenev käärsool pärakust. Operat-

sioonipreparaadis leiti kirjeldatud piirkonnades rohkelt paarimillimeetriseid ja vaid üksikuid 4–5 mm polüüpe. Histoloogiliselt oli tegemist tubulaarsete adenoomidega valdavalt epiteeli mõõduka, kohati ka kerge astme düsplaasiaga. Patsient on edaspidi olnud iga-aastaselt onkokirurgi jälgimisel.

Geneetiku konsultatsioonile tulid 2013. aastal ka probandi onupoeg ja üks onutütar oma lastega. Neist kahest perest kannavad perekondlikku mutatsiooni kokku 7 isikut, kellest kuuele on tehtud koloskoopia: kõikidel APC mutatsiooniga patsientidel esineb jämesoole polüpoos. Haigusele iseloomulikult kasvab leitud polüüpide arv patsientide vanusega. Probandi onutütrele esines 39 aasta vanuselt pärakust umbes kolmkümmend 2–3 mm polüüpi, mis likvideeriti argoonplasma koagulaatoriga. Sigmasooles olulist polüpoosi ei esinenud, kuid jämesooles oraalsemalt oli polüüpe rohkesti kuni umbsooleni. Arvestades polüpoosi jaotumist sooles, tehti profülaktilise operatsioonina subtotaalne kolektoomia ja *ileum*'i anastomoos sigmasoole lõpukolmandikuga. Operatsioonil eemaldati ka 5 cm diameetriga tihke kasvaja konglomeraat, mis haaras *ileum*'i lõpuosa linge ja selle kinnistit. Moodustis osutus histoloogiliselt uurimisel desmoidiks. Patsient on samuti olnud iga-aastaselt onkokirurgi jälgimisel.

Probandi teine onutütar, kes nüüdseks on surnud, lükkas 2013. aastal geneetiku konsultatsiooni ja sooleuuringuid edasi raseduse tõttu. Kõnealune patsient sünnitas mais 2013 oma kolmanda lapse ning suri sama aasta suvel 32aastaselt kaugelearenenud jämesoolevähki tõttu. Tema lastele on geneetilised uuringud seni veel tegemata.

Suguvõsa kõige nooremas põlvkonnas oleme seni tuvastanud perekondliku geeni-mutatsiooni kandluse viiel isikul. 19-aastaselt noormehel leiti koloskoopial kokku 11 jämesoole 1–2 mm polüüpi, mis eemaldati argoonplasma koagulaatoriga. Patsient on onkoloogi jälgimisel.

Lapseealised APC mutatsiooniga pere-liikmed on olnud 2013.–2014. aasta uuringutel TÜ Kliinikumi lastekliinikus ning kõikidel neil esineb jämesoole polüpoos. Ühel 15aastaselt tüdrukul on kogu jämesoole ulatuses kümneid 2–3 mm polüüpe mõõduka kuni raskekujulise epiteeli düsplaasiaga, polüübid on korduvate koloskoopiate ajal koaguleeritud argoonplasmaga. Teisel 15aastaselt tüdrukul esineb samuti kogu

jämesoole ulatuses hulgaliselt 2–3 mm adenomatoosseid polüüpe, mitmed polüübid mõõtmega 4–5 mm on eemaldatud, epiteeli düsplaasia aste oli nõrk kuni mõõdukas. Viimati mainituga sarnane leid on jämesooles ka 13aastasel tüdrukul. 12aastasel poisil esineb jämesooles üksikuid 2–3 mm polüüpe epiteeli kerge astme düsplaasiaga.

Kõik jämesoole polüpoosiga lapsed on gastroenteroloogi regulaarsel jälgimisel ja edaspidi on vajalik onkoloogi konsultatsioon operatiivse ravi õigeaegseks ajastamiseks. Sõltuvalt polüpoosi raskusest on nendele lastele vaja teha korduskoloskoopiaid 1–2 korda aastas.

## KOKKUVÕTE

Kõikidel jämesoole polüpoosiga patsientidel tuleb arvestada päriliku polüpoosisündroomi võimalusega, vastavad geeniuuringud on Eestis kättesaadavad. Geeniuuringute tegemine aitab koostada polüpoosiga isikule ja vajaduse korral ka tema pereliikmetele edasiste uuringute, ravi ja jälgimise plaani, mis suure tõenäosusega parandab haiguse prognoosi.

## TÄNUAVALDUS

Artikli autorid tänavad koloskoopilisi protseduure teinud arste: Leana Sitsi, Rait Labotkin ja Marko Malvikut.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

## SUMMARY

### Familial adenomatous polyposis: an overview and a family case report

Piret Laidre<sup>1</sup>, Jaan Soplemann<sup>2,3</sup>, Oivi Uibo<sup>4,5</sup>, Kairi Raime<sup>6</sup>, Maria Yakoreva<sup>1,5</sup>, Gerli Mirka<sup>4</sup>, Hanno Roomere<sup>1</sup>, Katrin Õunap<sup>1,5</sup>

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant colon cancer predisposition syndrome. The FAP is characterised by development of hundreds to thousands of adenomas in the colorectum. Almost all affected patients will develop colorectal cancer (CRC) if left untested and untreated in the early stage. The syndrome is caused by mutations in the tumour suppressor gene *APC*. The FAP a rare condition and accounts for approximately 1% of all CRC cases.

We identified a large Estonian family (altogether 27 relatives in three generations) with the classical FAP syndrome.

The index patient was a 36-year-old female with severe colorectal polyposis and CRC. We surveyed the pedigree and performed genetic analysis to 17 family members in 2 generations (age 5 – 42 years).

In this family 4 persons have been diagnosed with CRC and three of them have died. In addition, there are 7 persons with colorectal polyposis: they were selected for colonoscopy after genetic investigation, which identified the pathogenic mutation c.3184\_3187delCAA; p.Gln1062Valfs\*63 in their *APC* gene. Two patients have passed prophylactic colon resection.

The early clinical manifestations of FAP are nonspecific. Thorough the pedigree investigation together with appropriate genetic counselling, molecular screening and colonoscopy for high risk individuals, it is important to find asymptomatic FAP patients.

Regular screening of at risk FAP patients expectedly improves their survival.

## KIRJANDUS/REFERENCES

1. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704–13.
2. APC-associated polyposis conditions. GeneReviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
3. Colorectal cancer screening. Version 1.2014. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™). <http://www.nccn.org>.
4. Mikita V, Joost K, Laidre P, jt. Päriliku jämesoolevähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend. *Eesti Arst* 2012;91:269–75.
5. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C, Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
6. Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:153–61.
7. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001;10:721–33.
8. The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Incorporated (InSiGHT) <http://insight-group.org/variants/database/>
9. Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2005;3:95–114.
10. Newton KF, Mallinson EKL, Bowen J, et al. Genotype–phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet* 2012;81:521–31.
11. Tudyka VN, Clark SK. Surgical treatment in familial adenomatous polyposis. *Ann Gastroenterol* 2012;25:201–6.
12. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 2.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
13. Warrior SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:83–9.
14. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cancer topics. Genetics of colorectal cancer. Familial adenomatous polyposis. [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional/page3#Section\\_260](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional/page3#Section_260).
15. Mallinson EKL, Newton KF, Bowen J, et al. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010;59:1378–82.

- <sup>1</sup> Genetics Centre, United Laboratory, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>2</sup> Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>3</sup> Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>4</sup> Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>5</sup> Department of Pediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>6</sup> Faculty of Science and Technology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Piret Laidre  
[piret.laidre@kliinikum.ee](mailto:piret.laidre@kliinikum.ee)

Keywords: familial adenomatous polyposis, heredity, follow-up of patients, treatment