

Klinisk praksis: Familiær adenomatøs polyposis

Steffen Bülow



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL – KLINISK PRAKSIS

Polyposeregistret,
Gastroenheden,
Hvidovre Hospital

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en autosomal dominant arvelig sygdom, der er karakteriseret ved udvikling af fra hundrede til flere tusinde kolorektale adenomer og ekstrakoloniske manifestationer.

Kolorektal cancer udvikles i ubehandlede tilfælde [1], men kolorektal cancer på baggrund af FAP udgør nu kun 0,1% af alle kolorektale cancere. Incidensraten er $1,9 \times 10^{-6}$ eller 1:7.000 fødsler, svarende til knap ti nye tilfælde årligt [2].

APC-genet er lokaliseret til kromosom nr. 5 (q21-q22) [3], og der er identificeret mere end tusind forskellige patogene mutationer. Den specifikke mutation kendes i 80-93% af familierne med FAP [4].

KLINISKE TYPER

Ved klassisk FAP ses fra 100 til over 5.000 kolorektale adenomer (**Figur 1**), og alle patienterne har adenomer i rectum. Adenomerne opstår hyppigst i 10-20-årsalderen og sjældent efter 40-årsalderen [2].

Ved afsvækket FAP (AFAP) ses op til 100 kolorektale adenomer, ofte udtalt i højre side af colon. I forhold til ved klassisk FAP udvikles adenomerne i en højere alder, risikoen for kolorektal cancer er mindre, og cancer opstår senere. AFAP kan forekomme hos enkelte familiemedlemmer eller i en hel familie [5, 6].

 FIGUR 1

Klassisk polypose.



Ekstrakoloniske manifestationer

Fundic gland-polypose ses hos flertallet som multiple få mm store, kuplede polypper i fundus og corpus. Biopsi viser cystisk dilaterede fundusglandler uden dysplasi, og tilstanden er ikke neoplastisk, hvorfor kontrol er unødvendig [7].

Duodenal adenomatose udvikles i andet og øverste del af tredje stykke hos over 90% af patienterne. Typisk ses multiple sessile, hvide, aflange polypper på slimhindefolderne, varierende fra få mm til flere cm. Histologisk undersøgelse viser oftest tubulære adenomer. Nogle få patienter har ikke endoskopisk synlige polypper, men biopsi kan vise mikroadenomer. På baggrund af polypantallet, størrelsen, den histologiske type og dysplasi-graden klassificeres duodenal adenomatose i fire stadier kaldet Spigelmans klassifikation (**Tabel 1**) [8].

Livstidsrisikoen for udvikling af stadium IV er 35%, og i dette stadium er der 33% livstidsrisiko for udvikling af karcinom [9, 10]. Duodenal adenomatose ses sjældnere ved AFAP [6].

Tyndtarmsadenomer forekommer i ileum, men tyndtarmscancer er sjælden.

Desmoider er fibromatøse tumorer i fascie, muskler eller aponeuroser og ses hos 10% af patienterne. De kan udvikles i bugvægscikatricer, tyndtarmskrøs, retroperitonealt eller på ekstremiteterne. Desmoider kan blive meget store og forårsage obstruktion af tyndtarmen eller ureter [11], men trods tendens til lokalt invasiv vækst er de benigne og metastaserer ikke.

Andre manifestationer

Hos patienter med polypose kan der udvikles benigne epidermoidcyster, osteomer og tandanomalier. Papiliferet thyroideakarcinom ses hos 1% af især de kvindelige polyposepatienter. Prognosen er god, hvorfor der ikke er indikation for profylaktisk undersøgelse af thyroidea [12]. Hepatoblastom forekommer i sjældne tilfælde i den tidlige barnealder [13].

SYMPTOMER, FORLØB OG PROGNOSE

Polypose giver oftest ingen symptomer. Blødning, slimafgang per anum, diare og abdominalmerter ses, men især når der er udviklet cancer.

I ubehandlede tilfælde er den gennemsnitlige alder 17 år for udvikling af adenomer, 34 år for det før-

ste tarmsymptom, 35 år for diagnose af FAP, 40 år for diagnose af kolorektal cancer og 44 år for død af kolorektal cancer [3].

Tidligere var prognosen dårlig pga. stor hyppighed af kolorektal cancer, men som følge af Polyposeregistrets arbejde er tiårsoverlevelsen nu 94% efter kolektomi hos patienter, der er fundet ved profylaktisk undersøgelse, som følge af at kolorektal cancer i denne gruppe kun ses hos 4%. Hvis diagnosen FAP derimod først stilles pga. symptomer, har 67% kolorektal cancer og dermed en dårligere prognose [3]. De hyppigste dødsårsager er desmoider og duodenal cancer [14, 15].

DIAGNOSE

I familier med kendt mutation kan man med en DNA-analyse med 100% sikkerhed afklare, om en risikoperson (førstegradsslægtning til et afficeret familiedlem) er genbærer eller ej. I familier uden kendt mutation må der udføres sigmoideoskopi – se afsnittet om profylaktisk undersøgelse.

UDREDNING

Hvis sigmoideoskopi viser polypper, fjernes nogle til histologisk undersøgelse. Når adenomdiagnosen er sikret, foretages der koloskopi med fjernelse af større polypper. På basis af polyppernes antal, størrelse og dysplasi grad foretages der en vurdering af sygdommens sværhedsgrad med henblik på planlægning af tidspunktet for operation og operationsmetoden.

Fra 25-årsalderen foretages der gastroskopi mhp. afklaring af duodenal adenomatose. Ved uforklaret anæmi og normale forhold ved gastroskopi og koloskopi bør der udføres kapselendoskopi mhp. afklaring af tyndtarmsadenomer [16].

Ved klinisk mistanke om desmoid bør diagnosen verificeres histologisk for at udelukke f.eks. sarkom. Computertomografi er bedst til en primær bedømmelse af udbredelse og relation til naboorganer, mens magnetisk resonansskanning er bedre til bedømmelse af vækst og dermed til regelmæssig kontrol, også af strålehygiejniske årsager.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Multiple kolorektale adenomer ses både ved *MUTYH*-associeret polypose (MAP) og hereditær nonpolypos kolorektal cancer (HNPCC, Lynchs syndrom), og de kan derfor kun adskilles sikkert fra FAP på molekylærgenetisk grundlag [17].

Hamartomatøse polyposesyndromer, især Peutz-Jeghers' syndrom og juvenil polypose [18], og inflammatorisk pseudopolypose kan endoskopisk forveksles med FAP, hvorfor histologisk diagnose er nødvendig.

TABEL 1

	Score ^a	Spigelmans klassifikation.
Antal polypper		
Ingen	0	
1-4	1	
5-20	2	
> 20	3	
Størrelse af polypper, mm		
Ingen polypper	0	
1-4	1	
5-10	2	
> 10	3	
Histologisk type		
Ingen adenomer	0	
Tubulære adenomer	1	
Tubulo-villøse adenomer	2	
Villøse adenomer	3	
Dysplasi grad		
Ingen	0	
Let	1	
Moderat	2	
Svær	3	
Samlet score	XX	

a) Spigelmanstadium:

Samlet score 0: stadium 0,
samlet score 1-4: stadium I,
samlet score 5-6: stadium II,
samlet score 7-8: stadium III,
samlet score 9- : stadium IV.

BEHANDLING

Colon og rectum

Der er i de seneste årtier forsket i at udvikle et kemopræventivt middel, som kan forhindre adenomudvikling, men et effektivt og bivirkningsfrit middel er endnu ikke fundet, hvorfor kolektomi fortsat er den eneste mulige behandling. Tidligere foretog man kolektomi via laparotomi, men laparoskopi er nu ved at være standardproceduren [19].

Ved klassisk FAP bør voksne opereres snarest efter diagnosen. Medmindre der er generende tarmsymptomer, opereres børn sædvanligvis først i 15-18-årsalderen, hvor risikoen for cancer begynder at stige. Tidspunktet for operation vælges i samråd mellem patienten, forældrene og kirurgen på basis af sygdommens sværhedsgrad og ud fra hensyn til skolegang, uddannelse og andre personlige forhold [20].

Ved AFAP anbefales som hovedregel kolektomi, men hos udvalgte patienter med få adenomer foretages der koloskopi med fjernelse af samtlige polypper efterfulgt af årlige koloskopiske kontroller [5].

Kolektomi med ileorektal anastomose (IRA) in-


TABEL 2

Kontrol af duodenal adenomatose ved familiær adenomatøs polypose.

Stadium 0:	Gastroskopi med biopsier med 5 års mellemrum
Stadium I-II:	Gastroskopi med biopsier med 3 års mellemrum
Stadium III:	Gastroskopi med biopsier med 1-2 års mellemrum
Stadium IV ^a :	Endoskopisk ultralydskanning
	Endoskopisk polypektomi med argonbeaming og EMR
	Overveje profylaktisk pancreasbevarende duodenektomi

EMR = endoskopisk mucosaresektion

a) Samme program anbefales ved svær dysplasi uanset Spigelmanstadium.

debærer anastomose mellem terminale ileum og rectum. Komplikationsfrekvensen er lav, og risikoen for nervelæsion med seksuel dysfunktion eller vandladningsgener er minimal. Der opnås fuld kontinens og 3-5 daglige afføringer [21]. Fertiliteten er ikke nedsat [22], og graviditet og fødsel forløber normalt.

Proktokolektomi med ileoanal *J-pouch* (JP) indebærer fjernelse af colon og rectum med bevarelse af analsfinkter. Terminale ileum omdannes til et J-formet reservoir, som efter anorektal mukosektomi staples til anus [23]. Der anlægges en midlertidig ileostomi for at nedsætte risikoen for komplikationer, som er hyppigere end efter IRA. Det endelige funktionelle resultat opnås efter 6-12 måneder og indebærer hos 90% fuld kontinens og 4-6 daglige afføringer uden imperiøsitet.

Sammenlignet med patienter med colitis ulcerosa har polyposepatienter med *pouch* færre komplikationer (pouchitis og fisteldannelse) og færre dag-

lige afføringer [24]. Seksuel dysfunktion eller vandladningsgener er sjældne [25]. Fertiliteten hos kvinder er nedsat, formentlig på grund af adhærens-dannelse [22]. Som hovedregel tilrådes fødsel ved sectio for at undgå risikoen for sfinkterruptur med in-kontinens til følge.

Total proktokolektomi med permanent ileostomi anvendes nu kun ved sfinkterinsufficiens eller lavtsidende rectumcancer.

Valg af operationsmetode sker i samråd med patienten (forældrene) på basis af alder, sygdommens sværhedsgrad, antallet af kolorektale adenomer hos afficerede familiemedlemmer og familiemutationen. Hos kvinder bør fertilitetsproblemet drøftes, og evt. kan IRA vælges som en midlertidig løsning mhp. senere reoperation med proktectomi og konvertering til JP, når patienten har fået de ønskede børn [26].

De generelle anbefalinger [20, 27] er: IRA: alder under 25 år, færre end 20 rektale adenomer, ingen adenomer over 5 mm og en familieanamnese, der er forenelig med en fredelig fænotype, herunder AFAP. JP: patienter, som ikke opfylder kriterierne for IRA.

EKSTRAKOLONISKE MANIFESTATIONER

Desmoider i bugvæggen og i periferien excideres, og recidivhyppigheden er ringe. Elektiv operation for intra- eller retroperitoneale desmoider frarådes pga. stor risiko for alvorlige peroperative komplikationer og korttarmssyndrom. Ved tyndtarmsileus frarådes forsøg på desmoidresektion, i stedet anbefales intestinal bypass. Ureterkompression kan nødvendiggøre anlæggelse af et J-J-kateter. Ved store intra- eller retroperitoneale desmoider forsøges primært behandling med sulindac og tamoxifen eller toremifen, som ofte medfører remission. Ved manglende virkning eller hastigt voksende desmoid må antineoplastisk kemoterapi overvejes [10].

Ved duodenal adenomatose, Spigelmanstadium I-III anbefales regelmæssig endoskopisk kontrol (Tabel 2). Ved stadium IV eller svær dysplasi uafhængigt af Spigelmanstadium anbefales endoskopisk ultralydskanning for at udelukke invasiv vækst, hvorefter man tilstræber komplet polypektomi med argonlaser og endoskopisk mucosaresektion. Hvis dette ikke er muligt, bør pancreasbevarende duodenektomi overvejes [9, 28].

Osteomer og epidermoidcyster kan excideres ved gener.

KONTROL

Efter IRA foretages der sigmoideoskopi tre måneder efter operationen. Polypper over 5 mm fjernes og sendes til histologisk undersøgelse. Herefter anbefales livslang sigmoideoskopi med 3-12 måneders interval-

FAKTABOKS

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en autosomal dominant arvelig sygdom, der skyldes en defekt i APC-genet på kromosom 5 (q21-22) og en incidensrate på $1,9 \times 10^{-6}$.

Hos polyposepatienter udvikles der op til flere tusinde kolorektale adenomer, som i ubehandlede tilfælde fører til karcinom.

Diagnosen stilles ved DNA-analyse eller klinisk ved endoskopi.

Behandlingen er kolektomi med ileorektal anastomose eller proktokolektomi med ileoanal *pouch* efterfulgt af livslang endoskopisk kontrol.

Duodenal adenomatose medfører en stigende cancerrisiko med alderen, hvorfor endoskopisk kontrol og behandling er nødvendig.

Efter profylaktisk kolektomi er tiårsoverlevelsen 94% som følge af Polyposeregistrets oplysende arbejde.

Nye tilfælde af FAP anmeldes til Polyposeregistret på Hvidovre Hospital.

ler afhængig af polytpantal, størrelse og dysplasi grad. Man bør ikke tilstræbe at fjerne små polypper, da gentagne koagulationer kan forårsage ardannelse med senere funktionsproblemer og vanskeligheder ved evt. proktotomi. Ved et stigende antal adenomer og især ved svær dysplasi bør rectumfjernelse og konvertering til JP drøftes med patienten. Efter indførelse af *pouch*-operation anvendes IRA nu kun i milde tilfælde af FAP, men trods regelmæssig kontrol er der en kumuleret tiårsrisiko for rectumcancer på 2% [27]. En cancer vil dog næsten altid blive diagnosticeret i tidligt stadium, og prognosen er derfor god. Desuden er der en kumuleret tiårsrisiko på 16% for proktotomi pga. ukontrollabel adenomvækst [20].

Efter JP anbefales livslang kontrol en gang årligt med sigmoideoskop på grund af risikoen for adenomdannelse i *pouch*'en og den *pouch*-anale anastomose [29].

Ved duodenale adenomer anbefales regelmæssig gastroskopi fra 25-årsalderen (Tabel 2) [9].

Ved desmoid anbefales klinisk undersøgelse og magnetisk resonans-skanning med 3-6 måneders mellemrum [10].

PROFYLAKTISK UNDERSØGELSE

Når der er konstateret polypose, bør alle risikopersonerne i familien tilbydes klinisk-genetisk rådgivning med DNA-analyse [16, 30] ved henvisning til et af de regionale kliniske genetiske centre. Ikkegenbærere kontrolleres ikke, mens genbærere henvises til en af de kirurgiske afdelinger på Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Aalborg Sygehus, hvor man varetager behandlingen af FAP.

Hvis en mutation ikke kan påvises i familien, tilbydes risikopersoner i familier med klassisk FAP sigmoideoskopi hvert andet år fra 10-12-årsalderen til det 40. år. I familier med AFAP foretages der sigmoideoskopi hos medlemmerne i 12-årsalderen og i 15-årsalderen koloskopi, som fra 20-årsalderen bør udføres livslangt en gang årligt.

REGISTRERING

Oprettelse af polyposeregistre har medført en væsentlig forbedring af prognosen [3, 31]. Polyposeregistret på Hvidovre Hospital blev oprettet i 1971 [2]. Formålet med registret er at koordinere forebyggende undersøgelse og behandling i polyposerfamilier, at tilbyde information og rådgivning om sygdommen og at fungere som basis for forskning nationalt og internationalt (International Society for Hereditary Gastrointestinal Tumours). Polyposeregistret rummer p.t. 206 familier med 638 afficerede og 779 førstegrads-slægtninge og har en kompletthed på 97% [2]. Nye til-

fælde bør anmeldes til registret, som i samarbejde med Kræftens Bekæmpelse har udgivet en patientbrochure.

SUMMARY

Steffen Bülow:
Familial adenomatous polyposis
Ugeskr Laeger 2013 Jan 7 [Epub ahead of print]

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomally dominant disease characterized by early development of up to thousands of colorectal adenomas and colorectal carcinoma in untreated patients. Extra-colonic manifestations include duodenal adenomatosis and desmoid development. Due to identification of gene carriers by DNA analysis or endoscopy the prognosis is good after early colectomy, but life-long surveillance of the rectum and the duodenum is necessary. The Danish Polyposis Register coordinates prophylactic examination and treatment in the families, and serves as basis for research.

KORRESPONDANCE: Steffen Bülow, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, Kettegårds Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: sbulow@dadlnet.dk

ANTAGET: 24. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 7. januar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Bülow S. Familial polyposis coli. *Dan Med Bull* 1987;34:1-15.
- Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-6.
- Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987;328:614-6.
- Aretz S, Vasen HF, Olschwang S. Clinical utility gene card for: familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP). *Eur J Hum Genet* 2. feb 2011 (epub ahead of print).
- Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis* 2010;12:e243-9.
- Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). *Fam Cancer* 2003;2:43-55.
- Bülow S, Alm T, Fausa O et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:43-6.
- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5.
- Gallagher MC, Phillips RK, Bülow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2006;5:263-73.
- Bülow S, Christensen IJ, Højten H et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012;14:947-52.
- Knudsen AL, Bülow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2001;1:111-9.
- Bülow C, Bülow S, The Leeds Castle Polyposis Group. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? *Int J Colorectal Dis* 1997;12:240-2.
- Garber JE, Li FP, Kingston JE et al. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1626-8.
- Galle TS, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:808-12.
- Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK et al. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer* 2011;10:11-20.
- Tescher P, Macrae FA, Speer T et al. Surveillance of FAP: a prospective blinded comparison of capsule endoscopy and other GI imaging to detect small bowel polyps. *Hered Cancer Clin Pract* 2010;8:3.
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39-41.
- Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008;88:779-817.
- McNicol FJ, Kennedy RH, Phillips RK et al. Laparoscopic total colectomy and ileorectal anastomosis (IRA), supported by an enhanced recovery programme in cases of familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012;14:458-62.
- Bülow C, Vasen H, Järvinen H et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1454-60.

21. van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW et al. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1999;230:648-54.
22. Olsen KØ, Juul S, Bülow S et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227-31.
23. Bülow S. Mucosectomy and stapled pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012;14:68-70.
24. Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG et al. A comparison of adverse events and functional outcomes after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1293-306.
25. Kartheuser AH, Parc R, Penna CP et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996;119:615-23.
26. Bülow S, Højén HS, Buntzen S et al. Primary and secondary ileoanal pouch operation in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 7. sep 2012 (epub ahead of print).
27. Bülow S, Bülow C, Vasen H et al. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1318-23.
28. Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2004;91:1157-64.
29. Duijvendijk P, Vasen HFA, Bertario L et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 1999;3:325-30.
30. Bisgaard ML, Bülow S, Winther K et al. Præklinisk og prænatal diagnostik af familær adenomatøs polypose. *Ugeskr Læger* 1992;154:921-4.
31. Mallinson EK, 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.