

FAMILJÄR ADENOMATÖS POLYPOS

Bakgrundsfakta kring Familjär Adenomatös Polypos

Familjär adenomatös polypos (FAP) är en ärftlig sjukdom som obehandlad leder till cancer i kolon och rektum.[1] Vid den klassiska typen av FAP som är autosomt dominant nedärvd utvecklar den drabbade individen ofta benigna polyper i kolon och rektum redan i tonåren. Polyper kan dock även uppstå i ventrikel, duodenum, jejunum samt ileum. Genen som är muterad vid den klassiska typen av FAP kallas APC-genen (adenomatosis polyposis coli). Den genomsnittliga insjuknandeåldern för koloncancer hos dessa individer är 39 år. Totalt sett står FAP för ca 1 % av all kolorektalcancer.[6] Utöver den klassiska formen av FAP finns det en attenuerad form där polyppformation och koloncancerutvecklingen tar sig fördröjd (AFAP). Antalet polyper som bildas hos personer med FAP ökar i regel med åldern och hundratals till tusentals polyper kan utvecklas i kolon. Majoriteten av polyperna är adenomatösa vilket innebär att de innehåller celler med nedsatt tillväxtreglering.[2] Dessa adenom kan med tiden utvecklas till cancer. Risken för att varje enskilt adenom ska utveckla en cancer hos personer med FAP är inte större än risken hos individer med enbart ett fåtal adenom i tarmen, men på grund av det stora antalet adenom som finns i kolon så är risken kraftigt ökad.[3] Det finns en viss typ av icke-maligna tumörer kallade desmoida tumörer som är associerade till FAP.[1] Denna benigna tumörtyp är fibrös till sin konsistens och förekommer ofta i bukvägg, hud, mesenterium och retroperitoneum.[6] Därtill har den desmoida tumören en tendens att tillväxa efter bukkirurgiska ingrepp så som efter en kolektomi och kan på grund av sin storlek skapa problem.



Fig 1. Multipla polyper hos en individ med FAP.[3]



Fig 2. Endoskopisk bild av kolon sigmoideum.[8]

Vid den klassiska såväl som den attenuerade formen av FAP kan man i vissa fall även hitta maligna och benigna tumörer som växer på andra ställen i kroppen.[1]

Dessa tumörer förekommer företrädesvis i duodenum, ventrikel, skelett samt i huden. Personer som har kombinationen av kolonpolyper och mjukdelstumörer utanför kolon alternativt osteom beskrivs ofta som personer med Gardner syndrom.[5] Osteom är helt benigna och ofta lokaliserade till mandibeln eller skallen men kan förekomma överallt i skelettet. Mjukdelstumörerna associerade med Gardner syndrom är oftast epidermoida cystor, fibrom eller desmoida tumörer. Andra extraintestinala manifestationer inkluderar dentala anomalier, binjureadenom, thyroideamaligniteter samt CHRPE (congenital hypertrophy of the retinal epithelium). CHRPE är diskreta, platta, pigmenterade skador på retina som varken är åldersberoende eller kliniskt relevanta förutom vid diagnosticering av FAP.[5]



Fig 3. Congenital hypertrophy of the retinal epithelium (CHRPE).[9]

Utöver de två ovan nämnda formerna av FAP så finns det en mildare form beskriven.[1] Denna mildare form är autosomt recessivt nedärvd och utvecklar oftast ett färre antal polyper (<100). Den autosomt recessiva formen av FAP är orsakad av mutationer i en annan gen än den klassiska och den attenuerade formen av FAP.

Incidensen av FAP varierar mellan 1 på 7000 till 1 på 22000 individer.[1]

Symptom och kliniska fynd

FAP är oftast symptomfattig till en början av sjukdomsförloppet men kan på sikt manifestera sig på flertalet olika sätt.[6][7][8] Symptom kan till exempel vara: blod i avföringen, slem i avföringen, ändrade avföringsvanor så som förstoppning eller diarré, slem från ändtarmen, buksmärter, illamående, aptitminskning, anemi, viktnedgång eller tenesmer. Det enskilt viktigaste kliniska fyndet vid den klassiska typen av FAP är ett hundratal eller fler adenomatösa polyper i tarmslemhinnan av

varierande storlek hos en individ som är yngre än 40 år.[5] Alternativt kan man misstänka diagnosen även om antalet adenomatösa polyper understiger 100 st om det finns en släkting som redan är diagnosticerad med FAP. Vid den attenuerade typen av FAP kan man förvänta sig mellan tio till hundra polyper i kolon och rektum. Om det dessutom finns ett personligt insjuknande av kolorektalcancer före 60 års ålder hos en individ i kombination med multipla adenomatösa polyper i släkten så bör man misstänka AFAP. Vid den autosomt recessivt nedärvda formen av FAP kan man förvänta sig liknande kliniska fynd som vid AFAP [4]

Sjukdomsmanifestationer utanför kolon är vanliga vid alla tre typerna av FAP och hit hör som tidigare nämnts pigmentfläckar i retina (CHRPE), osteom i ansiktsskelettet, multipla aterom, dentala anomaliteter, benigna hyperplastiska polyper i ventrikeln, duodenala adenom, adenom i ileum och jejunum samt desmoidtumörer i bukvägg, hud, mesenterium och retroperitoneum.[6]

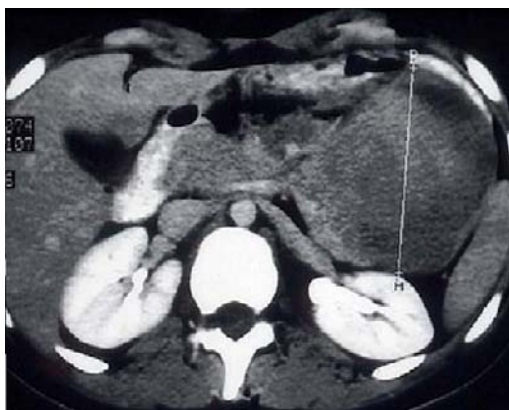


Fig 4. CT av desmoid tumör i mesenteriet.[4]



Fig 5. CT av desmoid tumör i bukväggen.[4]

Vid undersökning av ventrikeln hittar man ofta en matta av polyper i såväl fundus som corpus ventriculi men inte i antrum. Adenomatösa polyper i tunntarmens olika delar förekommer hos 50-90% av individer med FAP.[5] Polyperna förekommer företrädesvis i andra och tredje delen av duodenum men mer sällan i distala delarna av tunntarmen. De dentala anomaliteterna som följer FAP kan vara: medfödd avsaknad av en eller flera tänder, tandöverskott eller icke-ursprungna tänder.

Diagnosticering och utredning

Det behövs en bred arsenal av undersökningsmetoder för att kunna diagnosticera, utreda och följa upp individer med FAP. Koloskopi med biopsitagning anses vara den mest önskvärda undersökningen att genomföra för att diagnosticera FAP eftersom det inte bara kan kvantifiera antalet polyper i hela kolon utan kan även ge en histologisk diagnos.[8] Därtill genomförs esofagogastroduodenoskopi med biopsitagning för att utreda om det föreligger polyper i ventriculus eller adenom i duodenum. Bedömningen av svårighetsgraden av adenom i duodenum brukar bedömas enligt Spiegelmans klassificeringsmodell.[4] Som ett komplement använder man sig av datortomografi med och utan kontrast för att identifiera eventuella djupa desmoider, utröna passageförmågan i tarmen samt hitta andra associerade tillstånd så som metastasering.[6] Självklart ska man som ett led i utredningen även göra en fysisk undersökning av patienten som riktar in sig på att identifiera extraintestinala manifestationer av sjukdomen. En anamnes av patientens egna medicinska historia med inriktning mot symptom associerade med FAP är även den essentiell.[5]

När patienten/probanden diagnosticerats med FAP ska denne anmälas till Svenska Polyposregistret och remitteras till onkogenetisk mottagning för släktkartläggning och genetisk testning.[6]

Patofysiologi och genetik

Den klassiska och den attenuerade typen av FAP nedärvs autosomt dominant och beror på mutation i den så kallade APC-genen (adenomatosis polyposis coli).[1] Genen finns på den långa armen av kromosom 5, i band q21-22. APC-genen klassas som en tumörsuppressorgen vilka förhindrar okontrollerad tillväxt av celler.[10] Proteinet som skapas från APC-genen spelar en kritisk roll i flera olika cellulära processer som avgör huruvida en cell kommer att omvandlas till en tumörcell eller inte. Detta protein hjälper till att styra hur ofta en cell går in i mitos, hur cellen binder till andra celler i en vävnad, huruvida en cell förflyttar sig i en vävnad eller därifrån. Proteinet ser även till att de nya cellerna som bildas vid mitos får rätt kromosomantal. Alla dessa uppgifter ser APC-proteinet till att genomföra med hjälp från andra proteiner som normalt sätt är involverade i cellförankring och cellsignalering. Det finns framförallt ett protein som styrs av APC-proteinet kallat beta-catenin. Reglering

av beta-catenin förhindrar celldelningsgener från att vara aktiva för ofta vilket förhindrar cellöverväxt. Mutationer i APC-genen leder till förlust av beta-cateninregleringen, förändrad cellmigration och kromosominstabilitet.

Det har beskrivits över 826 olika mutationer hos släkter med APC-associerad FAP (klassisk FAP eller AFAP).[5] Mutationen sitter i könscellerna och är till 95 % en nonsense-mutation vilket innebär att ett stoppkodon ersätter den aminosyra som normalt sätt skulle finnas på denna plats. De flesta av dessa mutationer leder till produktion av ett APC-protein som är förkortat och dysfunktionellt.[10] Det förkortade proteinet kan inte förhindra cellöverväxten vilket leder till polypbildning i tarmen och ökad risk för koloncancer. Den vanligaste mutationen på APC-genen vid FAP är en deletion av fem baser. Denna deletion förändrar aminosyrasekvensen vid början av position 1309.

Den form av FAP som nedärvs enligt autosomalt recessivt mönster beror inte på mutation i APC-genen utan den beror på mutation av en annan gen som kallas MUTYH.[11] Polyper som bildas på grund av mutation av MUTYH-genen bildas ofta inte förrän i vuxen ålder och är oftast färre till antalet än polyper som orsakas av en APC-mutation. MUTYH-genen är lokaliserad till den korta armen av kromosom 1 och kodar för ett DNA-glykosylas som är inblandat i reparation av DNA-skada. Det innebär att förmågan för celler att korrigera misstag som gjorts under DNA-replikationen minskar. De flesta mutationer som rapporterats i denna gen har lett till produktion av ett icke-fungerande eller lågfungerande glykosylasenzym. När basutbytesreparationen i cellerna är nedsatt ökar andelen mutationer i andra gener vilket leder till cellöverväxt och eventuell tumörcellsbildning.

I ungefär 20-25% av varje nydiagnosticerat fall av APC-associerad FAP har det skett en de-novo genmutation där varken modern eller fadern har sjukdomen.[5]

Behandling och uppföljning

Behandlingsmässigt erbjuds en kombination av läkemedel och kirurgiska ingrepp vid FAP.[5] För patienter med klassisk FAP rekommenderas vanligen kolektomi efter det att kolonpolyper har uppkommit, men beroende av storleken och antalet polyper kan man välja att avvakta med ingreppet. Generellt sett rekommenderas patienten att

genomgå kolektomi när antalet polyper överstigit 20-30 och när man kan se en histologisk avvikelse. Vanligtvis sker kolektomi vid 18-20 års ålder. Vad det gäller individer med AFAP så är det inte alltid nödvändigt med kolektomi. Ungefär en tredjedel av patienterna med AFAP har ett så pass begränsat förlopp att man kan avstå från kolektomi och i stället genomföra regelbundna koloskopier med polypektomi.

De vanligaste typerna av kolektomi är:[6]

- Restorativ proktokolektomi med bäckenreservoar
- Kolektomi med ileorektal anastomos
- Kompletta proktokolektomi med ileostomi

Restorativ proktokolektomi med bäckenreservoar görs ofta med komplett mukosadissektion i distala rektum med handsydd ileoanal anastomos vilket i det närmsta eliminerar cancerrisken.[6] Nackdelen med detta ingrepp är att det är omfattande vilket medför viss morbiditet. I vissa fall uppstår även anorektala funktionsstörningar så som gas- och vätskeinkontinens samt nedsatt reproduktionsförmåga hos kvinnor.

Kolektomi med ileorektal anastomos är ett måttligt stort ingrepp med relativt låg dödlighet.[6] Operationen ger ofta en väl bibehållen anorektal funktion och bör prioriteras åt patienter som inte har alltför många och stora adenom i rektum. Detta ingrepp innebär att lilla bäckenet inte manipuleras, vilket antagligen medför mindre risk för nedsatt fortplantningsförmåga varför det bör vara ett tilltalande alternativ hos unga kvinnor. Postoperativt går ofta rektaladenomen i regress spontant men man kan vid behov behandla med sulindak som är en typ av NSAID för att få ytterligare återhållande effekt. Det är viktigt att påpeka till patienter med bibehållen rektum att de ska gå på regelbundna endoskopiska kontroller på grund av cancerrisken. Vid dessa kontroller tas adenom bort lokalt så länge som det går. Det finns dock en viss risk för att ett större ingrepp blir aktuellt.

Kompletta proktokolektomi med ileostomi är den klassiska typen av operation vid FAP men blir sällan aktuell för unga individer.[6]

Endoskopisk och kirurgisk excision av polyper i tunntarmen bör övervägas när biopsier av polyperna uppvisar villösa förändringar, grav dysplasi, storlek på mer än en cm i diameter eller om de orsakar symptom.[5] Erbjudande om profylaktisk duodenektomi har länge varit omstritt eftersom ingreppet är omfattande med hög komplikationsrisk.[6]

Osteom är godartade tumörer som uppkommer i skelettet som enbart opereras bort på grund av kosmetiska skäl.

Behandling av desmoida tumörer kan ske på flertalet olika sätt.[5] Kirurgisk excision är en relativt vanlig åtgärd men som tyvärr i ganska hög grad är associerad med återfall. Andra sätt att behandla denna typ av tumör är med hjälp av NSAID, anti-östrogener, cytotoxisk kemoterapi och strålning.[4]

NSAID har visat sig ge regression av polyper vid FAP och därtill kunnat minska antalet polyper som behövs ablateras i den kvarvarande delen av rektum hos individer som tidigare genomgått kolektomi med ileorektal anastomos.[5]

Uppföljningen av individer med FAP varierar något beroende på vilken typ av FAP som individen lider av.[5] Individer som antingen har den klassiska typen av FAP, som har en mutation i APC-genen, individer som har risk för FAP men som inte har genomgått genetisk testning eller familjemedlemmar som genomgått genetisk testning men som inte kunde identifiera den sjukdomsorsakande mutationen rekommenderas att följas upp enligt följande. Sigmoidoskopi eller koloskopi vart till vartannat år från 10-12 års ålder. Koloskopi bör genomföras rutinmässigt när polyper har hittats. Om kolektomi fördröjs mer än ett år efter att polyper har uppkommit så bör individen genomgå årlig koloskopi. Esofagogastroduodenoskopi (EGD) bör efter 25-års ålder genomföras vart till vart tredje år beroende på omfattningen av duodenala adenom. Vid EGD bör man fästa extra vikt vid att visualisera och biopsa papillen, särskilt om den ser förstörd ut eftersom det är vanligt att hitta adenomatös vävnad i denna region. I vissa enskilda fall är det även nödvändigt att göra ERCP för att utesluta polyper i gallvägarna. CT med peroral kontrast används idag i huvudsak för att följa polypförändringar i tunntarmen men utförs även innan planerad kolektomi i screeningsyfte. Detta görs vart till vart tredje år. Användningen av

videokapselendoskopi för att screena efter förändringar i tunntarmen vid FAP är än så länge på försöksstadium på grund av diagnostiska begränsningar. Slutligen rekommenderas att man genomför en årlig läkarundersökning som utvärderar extraintestinal påverkan. Vid den årliga läkarundersökningen genomförs tillika ett thyreoideastatus med palpation, ultraljudsundersökning samt finnålsaspiration om det förekommer noduli. Efter total eller partiell kolektomi bör fortsatt screening genomföras av de individer som anses ha en fortsatt förhöjd risk att drabbas av cancer.

Referenslitteratur

- [1] <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=familialadenomatouspolyposis>
- [2] <http://www.karolinska.se/sv/Verksamheternas/Sjukdomar-tillstand--besvar/Mage--matsmaltning/Tarmar/FAP/?epslanguage=SV>
- [3] http://endoskopiatlas.magskolan.se/AZEndoskopiTemplates/Page____557.aspx
- [4] Delaini, G. G., *Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Management and Patients' Quality of Life / edited by G. G. Delaini.*, SpringerLink (Online service), Springer-Verlag Italia, Milano, 2006, ISBN 978-88-470-0434-4.
- [5] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fap>
- [6] http://internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=1497
- [7] <http://www.ilco.nu/diagnoser-och-behandlingsformer/diagnoser/familjar-adenomatos-polypos/>
- [8] http://en.wikipedia.org/wiki/Familial_adenomatous_polyposis
- [9] http://www.eyetumour.com/ocular_tumours.php
- [10] http://en.wikipedia.org/wiki/Adenomatosis_polyposis_coli
- [11] <http://en.wikipedia.org/wiki/MUTYH>