



FAMILIÆR ADENOMATØS POLYPOSE

METODEBOK FOR HELSEPERSONELL.

UTGITT AV POLYPOSEREGISTERETS REFERANSEGRUPPE 2013

Innholdsfortegnelse

Innledning	4
Forkortelser	4
Avgrensing, definisjoner	4
Administrative ordninger, Polyposeregisteret	5
Polyposeregisteret	5
Hvem skal registreres?	5
Krav til samtykke	5
Beskrivelse av sykdommen	6
Colonpolypose	6
Polypose i øvre gastrointestinaltractus	6
Desmoid	7
Osteomer	7
Talgknuter i huden (epidemoidcyster)	7
Medfødt hyperpigmentering av netthinnen	7
Malignitet utenom colon: tumor cerebri, cancer i øvre gastrointestinaltractus	7
Om arv og gentesting	8
Oppfølging av risikopersoner og mutasjonsbærere	8
Rektoskopi/koloskopi	8
Kontroll etter kolektomi	8
Behandling	9
Colorektum	9
Behandling av manifestasjoner utenfor colon	10
Duodenalpolypose	10
Desmoid	10
Osteomer	10
Talgknuter i huden (epidemoidcyster)	10
Malignitet utenfor colon	10
Forskning	11
Referanser	11

Innledning

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en autosomal dominant sykdom som i sin klassiske form er kjennetegnet av hundrevis av polypper i colon og rektum. Nær alle affiserte pasienter vil utvikle kolorektal kreftsykdom hvis de ikke identifiseres og behandles på et tidlig nok stadium. Denne metodeboken er skrevet for fagpersoner som hjelp i arbeidet med pasienter og familier med FAP, og omtaler diagnostikk og behandling av familier med FAP. Dokumentet er et resultat av drøftinger i Referansegruppen for Polyposeregisteret.

Dokumentet er *ikke* primært ment som informasjon for pasienter og familier med sykdommen. Det finnes en egen informasjonsbrosjyre til dette formål.

Forkortelser

- FAP: Familiær adenomatøs polypose
- AFAP: Attentuert familiær adenomatøs polypose
- CRC: Colorectal cancer (tykk- og endetarmskreft)
- APC: Adenomatøs polypose coli
- CHRPE: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium
- HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

Avgrensing, definisjoner

Metodeboken omhandler:

1. Familier med familiær adenomatøs polypose (FAP – OMIM#175000). Definisjonen er klinisk og bygger på påvisning av fenotype med multiple adenomatøse colonpolypper. Ved klassisk FAP foreligger >100 polypper. Attentuert FAP (AFAP) er en mildere form av tilstanden med færre polypper (vanligvis 10-100).
2. Familier med mutasjon i APC-genet eller MUTYH (=MYH)-genet uavhengig av klinisk presentasjon. APC og MUTYH er de genene som er hyppigst assosiert med klassisk FAP. DNA-forandringer er prinsipielt av tre ulike typer: Sykdomsassosierte forandringer ("mutasjoner"), "Variants of Unknown Significance" (VUS) og normalvarianter uten betydning for sykdom. Med mutasjon menes her DNA-variant som er klassifisert som sykdomsassosiert eller VUS.

Administrative ordninger, Polyposeregisteret

Av historiske grunner har mange polyposepasienter blitt behandlet ved Rikshospitalet, men behandling og oppfølging er i dag spredd over hele Norge. Da FAP er en sjelden sykdom, anbefaler fagmiljøet at deler av omsorgen for denne pasientgruppen er sentralisert til ett sted i hver helseregion.

Polyposeregisteret

Polyposeregisteret ble etablert i 1978 og inkluderte opprinnelig 17 familier kartlagt av kirurger ved Rikshospitalet. Fra 1980 ble registeret del av et prosjekt som tok sikte på å kartlegge alle norske polyposefamilier, og det ble fra 1994 overført til det daværende Sosial- og Helsedepartementet med Kreftregisteret som databehandlingsansvarlig. Registeret er et kvalitetsregister under Kreftregisteret, med en referansegruppe av gastroenterologer, gastroenterologiske kirurger og medisinske genetikere fra alle helseregionene.

Polyposeregisteret inneholder opplysninger både om familier med FAP, og om familier med minst ett medlem som har en av de sjeldnere genetiske polyposeformene. Disse kan være definert klinisk eller ved at det er påvist mutasjon i et tilgrunnliggende gen.

Polyposeregisterets formål er å bidra til god kvalitet i oppfølging og behandling av personer med FAP og å gi grunnlag for forskning på denne pasientgruppen. Historisk sett har registeret hatt en viktig funksjon i å koordinere omsorgen for FAP i familier med medlemmer bosatt i ulike helseregioner. Hoveddelen av dette ansvaret ligger nå i Helseregionene.

Rapportering til Polyposeregisteret

Polyposeregisteret er per april 2013 satt som midlertidig inaktivt i påvente av en avklaring fra Helse- og Omsorgsdepartementet om hvilke opplysninger som kan registreres i Kreftregisteret om polyposepasientene og hvilke krav dette eventuelt stiller til reservasjon og/eller samtykke. Avklaringen dreier seg hovedsakelig om genetiske opplysninger og forholdet mellom Kreftregisterforskriften og Bioteknologiloven.

Inntil denne avklaringen foreligger, vil det ikke bli gjort innregistreringer i Polyposeregisteret, og det vil ikke bli sendt ut registreringsskjemaer for evt. nye pasienter. Skopiundersøkelser etc. som blir sendt til oss på allerede kjente polyposepasienter blir skannet og lagret som maskerte bildefiler i Kreftregisterets systemer, men blir ikke behandlet.

Når avklaring foreligger blir det lagt ut informasjon på Kreftregisterets nettsider og evt. laget oppdaterte versjoner av både informasjonsbrosjyren til pasientene og metodeboken til helsepersonell.

Beskrivelse av sykdommen

Colonpolypose

Ved klassisk FAP utvikles et økende antall polypper i rektum og colon vanligvis fra tidlig tenåringsalder. Polyposen er ofte mest uttalt distalt. Colonpolyppene gir oftest ikke symptomer på mange år. Etter hvert kan pasienten merke blod eller slim fra endetarmen, evt. også diaré, anemisymptomer eller lette magesmerter.

En må regne med at alle ubehandlede FAP-pasienter utvikler kolorectal cancer (CRC) men sjelden før 20-års alder. Median alder ved utvikling av CRC hos personer med FAP er ca. 40 år. Det er mindre enn 1% av alle med CRC som har FAP. Ved attentuert FAP utvikler affiserte pasienter færre polypper (vanligvis 10-100) og polyposen er noe mer fordelt mot høyre side av colon.

CRC er en hyppig dødsårsak ved ubehandlet FAP. Risikoen kan fjernes eller reduseres vesentlig med tidlig kolektomi.

Polypose i øvre gastrointestinaltractus

Polypper i duodenum

Polypper forekommer i duodenum hos de fleste FAP-pasienter. Dette er adenomer som har malignitetspotensiale, men likevel vesentlig lavere enn polypper i colon-rektum. Malignitetsrisikoen synes å være forbundet med Spiegelmanns skår som er basert på polyppenes antall, størrelse og dysplasi (Tabell 1) (Vasen et al, 2008)

FAP-pasienter bør undersøkes regelmessig fra 25 års alder (Vasen et al, 2008), evt. med sideoptikk for bedre oversikt i duodenum. Antall og størrelse på polypper skal beskrives og biopsier skal tas av de mest uttalte lesjonene. Intervall for videre endoskopikontroll bestemmes utfra Spiegelmanns skår (Tabell 2). Hvis ingen polypper er tilstede, gjentas øvre endoskopi etter 5 år (Vasen et al, 2008)

Tabell 1: Spiegelmanns klassifikasjon av duodenal polypose ved familiær adenomatøs polypose:

Faktor	Skår		
	1 poeng	2 poeng	3 poeng
Antall polypper	1-4	5-20	> 20
Største polypp (mm)	1-4	5-10	> 10
Histologi	Tubuløs	Tubulovilløs	Villøs
Dysplasi	Lavgradig	—	Høygradig

Tabell 2: Spiegelmann skår og anbefalte kontrollintervaller:

Poeng	Spiegelmann Skår	Intervall
0	0	5 år
1-4	I	5 år
5-6	II	3 år
7-8	III	1-2 år
9-12	IV	Vurdere kirurgi

Polypper i ventrikkel

Polypper i ventrikkel (“fundic gland polyps”) er typisk lokalisert i proximale del opp mot fundus og er vanligvis under 1 cm i størrelse. Disse biopseser vanligvis ikke. Solitære polypper i antrum er derimot ofte adenomatøse og skal biopseser og følges, ev. fjernes.

Desmoid

Desmoider er lokalt invasive, men ikke metastaserende bindevevssvulster. Disse opptrer hovedsakelig i abdomen (i arr, på bakre bukvegg, i krøset) og er vanligst etter kirurgi, men kan også opptre etter traumer og f.eks. svangerskap. Desmoid er en sjelden (<10%), men fryktet komplikasjon ved FAP.

Osteomer

Osteomer er alltid godartete, og sitter oftest i underkjeven hos FAP pasienter. De har kun kosmetisk betydning.

Talgknuter i huden (epidermoidcyster)

Epidermoidcyster er vanligvis benigne og først og fremst av betydning ved kosmetisk besvær.

Medfødt hyperpigmentering av netthinnen

Congenital Hypertrophy of the Retinal Epithelium – CHRPE: Hyperpigmentering av netthinne er alltid uten betydning for synsfunksjonen, men kan brukes diagnostisk.

Malignitet utenom colon: tumor cerebri, cancer i øvre gastrointestinaltractus

Hos pasienter med FAP som er kolektomert er det økt risiko for annen cancerutvikling. Hyppigst ses cancer i duodenum/jejunum, i tillegg er det økt forekomst av cancer i cerebrum, thyroidea og lever/galleveier/pancreas. Rutinemessig overvåking utover øvre endoskopi anbefales foreløpig ikke.

Gardners syndrom (GS) ble tidligere benyttet på varianter av FAP med tillegg av godartede tumores utenfor GI-traktus (desmoid, epidermoid, osteom). Denne fenotypen er dårlig korrelert til spesifikke genetiske varianter og begrepet er delvis forlatt.

Turcots syndrom er kombinasjonen av colonpolypose og tumor cerebri.

Om arv og gentesting

Leger som identifiserer en ny familie med FAP anbefales å forsøke å få påvist familiens mutasjon ved å rekvirere analyse av APC-genet og evt MUTYH-genet i blodprøve fra affisert person. Genetikportalene (www.genetikportalene.no) har oppdatert informasjon om hvilke laboratorier i Norge som tilbyr molekylær-genetisk analyse for polypose. Der finnes også rekvisisjonsskjema og informasjon om prøvetaking og forsendelse.

Ved APC-assosiert polypose arves sykdommen dominant med full penetrans, ved MUTYH recessivt. Det er uavklart om, og i tilfelle hvilken grad, heterozygoter for MUTYH har sykdomsrisiko. De genetiske avdelingene vil kunne gi råd om håndtering av ”uvanlige” tilfeller, og kan også vurdere videre genetisk utredning dersom det ikke påvises genfeil i APC-genet eller MUTYH-genet.

Medisinsk genetiker forestår familieutredning og gentesting av friske familiemedlemmer. Vanligvis ses gentesting av barn og unge i sammenheng med oppstart av koloskopi-kontroller. Naturlig testtidspunkt vil derfor ofte være ved 10-12 års alder.

Oppfølging av risikopersoner og mutasjonsbærere

Gastroenterolog/gastrokirurg er ansvarlig for behandling og oppfølging av pasienter og risikopersoner.

Rektoskopi/koloskopi

Primærutredning er i dag gentesting etterfulgt av endoskopier. Rutinemessig ytterligere undersøkelse av polyposepasienter og friske familiemedlemmer utover vanlig klinisk undersøkelse (obs thyroidea, hud, lipomer, epidermoid cyster/talgknuter i huden), med tanke på ekstracolonske manifestasjoner er ikke nødvendig dersom pasienten ikke har symptomer. I familier der en ikke har funnet familiens mutasjon, kan imidlertid påvisning av ikke-symptomgivende ekstracolonske manifestasjoner brukes som markør for at personen er affisert, i så fall kan f.eks. røntgen av ansiktsskjelett (osteomer) og undersøkelse av øyebunn (CRHPE) være indisert.

Klassisk FAP involverer alltid sigmoideum/rektum. Mutasjonsbærere av FAP tilbys henvisning til første rektosigmoidoskopi ved 10-12 års alder. Ved funn av polyper, gjøres supplerende koloskopi. Deretter tilbys årlig koloskopi fram til tidspunkt for kirurgi. (Intervallene kan justeres i samsvar med den kliniske situasjonen).

I familier med AFAP tilbys koloskopi fordi individer i denne gruppen kan utvikle primært høyresidige adenomer. Koloskopi-kontroller starter fra 18-20 års alder og gjentas med 2 års intervaller.

I familier uten påvist mutasjon skal risikopersoner påvist av genetiker følges på samme måte som mutasjonsbærere i familier med påvist mutasjon, dvs. med årlig koloskopi til utvikling av polyper og profylaktisk colectomi, eller til 40 år ved klassisk polypose, kortere ved Gardner syndrom (ved negativ undersøkelse for ekstracolonske manifestasjoner), og lenger ved attenuert polypose i familien (mer likt kontroll ved ”HNPCC/Lynch syndrom).

Kontroll etter kolektomi

- Nedre endoskopi av gjenværende rektumslimhinne / evt. ”pouch”, tilpasset det kirurgiske inngrepet som er utført, og den kliniske situasjonen. IRA-reseksjon krever årlige kontroller av gjenværende rektumvev og ev. polypektomi. Ved IPAA er kontrollbehovet vesentlig lavere hos asymptotiske pasienter.
- Øvre endoskopi, første gang fra 25 års alder, se over. Vanlig klinisk undersøkelse med særlig fokus på thyroidea og hud, se over.

Behandling

Colorektum

Affiserte personer tilbys profylaktisk fjerning av colon og rektum når polyposesykdommen er tilstrekkelig langt utviklet, dvs. av mengden og distribusjonen av polyppene og deres dysplasigrad. Dette kriteriet kan forsterkes/svekkes av tidspunkt for andre familiemedlemmers sykdomsdebut, alvorlighetsgrad og av evt. genanalyser som kan gradere risikoen for tidlig malignitet.

Vanlig tidspunkt for vurdering av profylaktisk operativt tiltak vil være i slutten av tenårene, men det kan være grunnlag for individuelle variasjoner. Vanligvis vil man tilstrebe å gjennomføre inngrepet ved avslutning av ordinær skolegang (i 17-20-årsalder).

Den operasjonsmetoden som sikkert fjerner alt colorektalt vev med risiko for kreftutvikling, er total proktokolektomi med permanent endeileostomi.

Den foretrukne operasjonen er vanligvis proktokolektomi med anleggelse av bekkenreservoar ("ileo-pouch-anal anastomosis", IPAA). Det opprettholder tarmkontinuitet og synes å være en bedre rekonstruksjon for unge, ellers friske mennesker enn ileostomi. Operasjonene kan gjøres med laparoskopisk teknikk, som gir bedre kosmetisk resultat. Disse inngrepene skal etter nasjonal konsensus gjøres av kirurger i universitetsklinikker med erfaring i reservoarkirurgi og interesse for oppfølging av disse få, men spesielle pasientene.

For noen pasienter med gunstig polyppprofil (antall under 20 og med små polypper i rektum) kan ileorektal anastomose gjennomføres. Fordelen med det er spesielt å unngå bekken-disseksjon som kan redusere fekunditet (dvs. evne til villet å få barn) hos unge kvinner.

De få pasienter som ellers kun er aktuelle for endeileostomi, må også kunne få adekvat informasjon om og mulighet for direkte anleggelse av Kock kontinent ileostomi. Primær anleggelse av Kock-pouch gir redusert risiko for reoperasjoner, noe metoden er beheftet med. Etter vellykket Kock-konstruksjon har pasienten det vanligvis funksjonelt bedre enn med ileostomi. – Kock-reservoar kan evt. også konstrueres etter primært dårlig fungerende endeileostomi eller bekken-reservoar.

Det er påkrevd at alle aspekter ved de ulike operasjonsmetodene blir kompetent forklart og diskutert sammen med disse ellers friske pasientene og evt. deres pårørende. Har man ikke erfaring og slik kompetanse i primærsykehuset, skal pasienten henvises også til informasjon og beslutningstaking ved det sykehuset som evt. skal gjennomføre operasjon og oppfølging.

Behandling av manifestasjoner utenfor colon

Duodenalpolypose

Duodenale polypper kan utvikle seg til manifest kreftsykdom og skal kontrolleres iht Spiegelmanns klassifikasjon (se tabell 1). Duodenale lesjoner biopses, og større polypoide forandringer bør fjernes endoskopisk. Eventuell profylaktisk kirurgi er vanligvis duodeno-pankreatikektomi (Whipples operasjon), men det er også mulig med pankreassparende duodenektomi. Dette vurderes ved Spiegelman score IV, og skal håndteres ved universitetssykehus som gjør avansert pankreaskirurgi og foretar kontrollene.

Duodenalpolyposen kan kanskje bremses med potente Cox-2 hemmere, men dette må veies mot bivirkningsprofilene på så vel medikamentene som det operative tiltak.

Polypose i øvre gastrointestinaltractus/ventrikkelpolypper utvikler ikke malign transformasjon.

Desmoid

Det er særlig to former for desmoid-utvikling: Subcutane og muskulære i operasjonsarr og intraabdominale. De sistnevnte skal man være tilbakeholdende med å fjerne. Det er høy recidivfare, også ofte med mer alvorlig lokalisasjon og utbredelse. Disse fibrøse svulstene kan i en viss grad holdes i sjakk med Tamoxifen, cytostatica og kanskje med Interferon-behandling i universitetssykehuset som har pasientene til kontroll.

Resektible desmoid-svulster i andre lokalisasjoner kan fjernes noe sikrere. Det må uansett presiseres at desmoid skal fjernes in toto med god brem av friskt vev. Eksponeres kapsel under kirurgi, kommer nokså sikkert recidiv. Sykdommen er lokalinvasiv, men metastaserer ikke.

Osteomer

Operasjon av symptomgivende eller kosmetisk skjemmende tumores.

Talgknuter i huden (epidemoidcyster)

Operasjon hvis symptomgivende eller kosmetisk skjemmende.

Malignitet utenfor colon

Behandles etter konvensjonelle retningslinjer.

Forskning

Enkelt personer og grupper kan søke om utlevering av data fra Polyposeregisteret til forskningsprosjekter, kvalitetssikringsprosjekter og helseovervåkning. Tilgang til data reguleres av Kreftregisterforskriften, og Referansegruppen for Polyposeregisteret rådspørres om prosjektet.

Referanser

Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut. 2008 May; 57(5): 704-13

Metodeboken er utarbeidet av referansegruppen for Polyposeregisteret i samarbeid med Kreftregisteret.

Kontaktpersoner:

Leder av referansegruppen:

Lars Aabakken: larsaa@medisin.uio.no

Kontaktpersoner i Kreftregisteret:

Siri Larønningen: siri.laronningen@kreftregisteret.no

Ingunn Aune: ingunn.aune@kreftregisteret.no.

Layout: Gunther Zerener