

# Familiární adenomatózní polypóza

## Familial Adenomatous Polyposis

Plevová P.<sup>1</sup>, Štekrová J.<sup>2</sup>, Kohoutová M.<sup>2</sup>, Novotný J.<sup>3</sup>, Šachlová M.<sup>4</sup>, Petráková K.<sup>4</sup>, Foretová L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

<sup>2</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky VFN a 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup> Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší

<sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav Brno

**Recenze:** Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlagler T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

### Zodpovědný gen:

APC (chromozom 5q21-q22)

**Typ dědičnosti:** autozomálně dominantní (avšak až ve 20 % vznikají mutace de novo nebo je přítomen somatický mozaicismus)

Genetické testování indikuje klinický genetik.

### Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Ústav biologie a lékařské genetiky  
1. LF UK a VFN, Praha (Ing. Jitka Štejkrová CSc., jstek@lf1.cuni.cz)
2. Onkologické centrum Nový Jičín (Ing. Arpád Boday, arpád.boday@onkologickecentrum.cz, Ing. Radka Sítková, radka.sitkova@onkologickecentrum.cz, Ing. Petra Riedlová, petra.riedlova@onkologickecentrum.cz)

### Charakteristika syndromu

Klasická forma familiární adenomatózní polypózy (FAP) je charakterizována výskytem více než 100 adenomatózních polypů tlustého střeva (dostatečné pro klinickou diagnózu) nebo méně polypů v mladším věku, zejména v rodinách s prokázanou FAP. Polypy se u klasické formy FAP začínají tvořit okolo 15. roku věku (s rozpětím 7–36 let), přičemž ve věku 35 let má polypy 95 % osob. Onemocnění je spojeno s vysokým rizikem onemocnění kolorek-

tálním karcinomem, často vícečetným, ve velmi mladém věku. **Penetrance one-mocnění** je 100% do 50 let věku. One-mocnění může být spojeno také s dalšími klinickými nálezy včetně kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice, výskytem osteomů, nadpočetných zubů, odontomů, desmoidů, epidermoidních cyst, duodenálních adenomů a adenomů jiných oblastí tenkého střeva, polypů žaludku, se zvýšeným rizikem meduloblastomu, papilárního karcinomu štítné žlázy (pod 2%), hepatoblastomu (obvykle pod 5 let věku), pankreatického karcinomu (pod 2%), karcinomu žaludku (pod 1%).

### Fenotyp-genotypová korelace

**Těžká polypóza** (více než 5 000 kolo- rektálních polypů) je obvykle pozorována u pacientů se zárodečnou mutací v APC genu lokalizovanou mezi kodony 486–499, 1249–1464 a v kodonu 233, přičemž u mutací v oblasti kodonu 1249–1330 se projevuje nejagresivnější forma FAP s rozvojem onemocnění ve velmi mladém věku.

**Atenuovaná forma FAP** (méně než 100 adenomatózních polypů) je obvykle pozorována u pacientů se zárodečnou mutací v APC genu lokalizovanou na extrémním 5' konci (mezi kodony 1–163) nebo na 3' konci (mezi kodony 1860–1987) nebo v exonu 9, který podléhá alternativnímu sestřihu.

Podpořeno MSM 6198959216, MZ0 MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava  
Oddělení lékařské genetiky  
17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: pavlina.plevova@fnspoc.cz

**CHRPE** (kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice; pigmentové okulární léze nesprávně nazývané kongenitální hypertrofie retinálního epitelu – nejde o léze vrozené ani hypertrofické ani retinální) je přítomná pouze u jedinců s mutací v APC genu lokalizovanou mezi kodony 463–1387.

**Desmoidní nádory** se objevují především u jedinců s mutací v APC genu lokalizovanou mezi kodony 1445–1578.

**Hepatoblastom** se objevuje u jedinců s mutací v APC genu lokalizovanou mezi

kodony 457–1309. Nejčastější příčinou dědičné formy hepatoblastomů jsou ovšem mutace v jiných genech Wnt-signalizační dráhy: v *CTNNB1* genu pro beta-kenin a *AXIN1* genu.

**Manifestace FAP mimo kolorektum** zahrnují desmoidní nádory, osteomy, epidermoidní cysty a polypy v horním gastrointestinálním traktu se objevují u jedinců se zárodečnou mutací lokalizovanou mezi kodony 1395–1578.

### Indikace k vyšetření genu APC

Všechny formy difuzní střevní adenomatózní polypózy (familiární adenomatózní polypóza, Gardnerův syndrom).

Při podezření na FAP by měli všichni příbuzní prvního stupně podstoupit koloskopii již při klinické diagnostice (rodiče, sourozenci, děti od 10 do 15 let sigmoideoskopie).

Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování.

Prediktivní vyšetření je vzhledem k možnosti manifestace závažných projevů onemocnění v dětském věku možno nabídnout v jakémkoli věku.

Prenatální diagnostika je možná.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

### Doporučení ke sledování

Sledování by mělo být týmovou spoluprací onkologa, gastroenterologa, chirurga a dalších specialistů.

#### a) Klasická FAP

##### 1. Pacienti s prokázanou mutací v genu APC

- sigmoideoskopie každé 1–2 roky od 10–12 let, po záchytu polypů dále pokračovat kolonoskopií
- půlroční kolonoskopie v případě, že je nález polypů a kolektomie není ze závažných důvodů indikována – např. věk provedení kolektomie u mladších 18 let není dořešen
- při zjištění těžkého stupně polypózy nebo těžké dysplazie zvážit totální kolektomii nebo proktokolektomii (věk provedení kolektomie je nutné individualizovat, typ operace musí zvolit zkušený chirurg – odborník na tuto problematiku, výhodou je laparoskopická

kolektomie s ohledem na menší riziko tvorby desmoidů)

- gastroduodenoskopie od 25 let (nebo od doby nálezů polypů kolorekta, pokud dříve), s opakováním dle nálezů; je doporučováno vyšetření pomocí endoskopu s boční optikou k vizualizaci duodenální papily:
- *stadium 0* (žádné polypy) → gastrokopie každé 4 roky
- *stadium I* (minimální polypóza; 1–4 tubulární adenomy, velikost 1–4 mm) a *stadium II* (mírná polypóza; 5–19 tubulárních adenomů, velikost 5–9 mm) → gastrokopie každé 2 roky, polypy důsledně odstraňovat
- *stadium III* (střední polypóza,  $\geq 20$  lézí nebo velikost  $\geq 1$  cm) → gastrokopie každých 6–12 měsíců, polypy důsledně odstraňovat
- *stadium IV* (těžká polypóza nebo dysplazie vysokého stupně) → zvážení chirurgického výkonu, sledování každých 6–12 měsíců, kompletní muko-sektomie nebo resekce
- v případě detekce duodenálních adenomů (nebo před plánovanou kolektomií) vhodné vyšetření tenkého střeva kontrastní látkou (RTG, CT), event. enteroskopie, další opakování v případě adenomů po 1–3 letech, ošetření polypů v duodenu je možné polypektomií nebo argonovým laserem

Sledování by mělo být individualizováno s ohledem na genotyp, fenotyp a individuální situaci.

Intenzivnější sledování a léčbu je nutno nabídnout pacientům s velkými nebo vilózními adenomy a s věkem nad 50 let.

Operační léčba je doporučována pro invazivní karcinom, těžký stupeň polypózy nebo dysplazii vysokého stupně, kterou není možno zvládnout endoskopicky.

#### Další doporučená sledování

- ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně v prvních 10 letech života jako screening hepatoblastomu, sérový alfa-fetoprotein do 5 let ročně, dále ultrazvuk břicha od 20 let nebo od nálezů polypů ročně
- celkové fyzikální vyšetření včetně klinického vyšetření štítné žlázy 1krát ročně
- v případě přetrvávání GIT obtíží, které nejsou vysvětleny postižením žaludku

a tlustého střeva, je indikováno vyšetření střeva tenkého

- oční vyšetření iniciálně – v případě nepřítomnosti hypertrofie pigmentového epitelu sítnice bez dalších opatření
- v případě přítomnosti hypertrofie pigmentového epitelu sítnice oční vyšetření 1krát ročně
- neurologické vyšetření 1krát ročně
- stomatologické vyšetření 2krát ročně
- řešení extraintestinálních manifestací
- urologické kontroly včetně PSA od 40 let ročně

#### Chemoprevence tvorby polypů

Při výskytu polypů žaludku a duodena je vhodné zvážení podávání inhibitorů COX-2 (FDA schválený celecoxib).

Doporučovaná dávka je 400 mg/den (po 6měsíčním užívání až 30% redukce tvorby duodenálních polypů), uváděna je dávka i 800 mg/den. Údaje o dlouhodobém užívání tohoto léku v takto vysokých dávkách jsou minimální. Některé práce zpochybňují příznivý efekt celecoxibu na tvorbu polypů. Riziko malignity zůstává pravděpodobně stejné. Při delší léčbě se mohou vyskytnout kardiovaskulární komplikace, krvácení i perforace zažívacího traktu.

#### Prevence růstu desmoidů

**Hormonální terapie:** Tamoxifen v dávce 20 mg/den může pomoci ve stabilizaci nebo regresi desmoidů, Raloxifen je další možností.

**NSAID:** Je možné použít Sulindac (v ČR není registrovaný) nebo Celecoxib.

**Cytotoxická chemoterapie a imunomodulační léčba:** U progresivního růstu bez možnosti chirurgické léčby, progredující při použití hormonální léčby a NSAID.

#### Profylaktické operace

- proktokolektomie s ileálním pouchem (ileo pouch anální anastomóze –IPAA)
- proktokolektomie s ileostomií – nadále je však nutné pacienta sledovat pro riziko mimostřevních malignit
- kolektomie s ileorektální anastomózou (IRA) – zachování rekta vyžaduje pečlivé sledování rekta rektoskopií po půl roce, riziko karcinomu rekta zůstává vysoké, po čase většinou nutné vytvoření ileálního pouche nebo ileostomie
- kolektomie s ileoanální anastomózou

Další sledování dolního gastrointestinálního traktu je doporučováno se začátkem rok po provedení operaci vzhledem k vysokému riziku malignit postoperačně (nálezy ve stomii, pouchi, přilehlém ileu, sutuře, rektu).

## 2. Sledování příbuzných z rodin s FAP, kteří nebyli na nosičství mutace v genu APC testováni, nebo nebyla v rodině mutace v genu APC nalezena

Flexibilní sigmoideoskopie nebo koloskopie počínaje věkem 10–15 let:

- každých 12 měsíců do 24 let
- dále pokud negativní nález
- každé 2 roky do 34 let
- každé 3 roky do 44 let
- poté každých 3–5 let
- zvážit koloskopii každých 5 let od 20 let věku pro případ, že by pacient měl atenuovanou formu FAP

## Další doporučená sledování

- ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně v prvních 10 letech života jako screening hepatoblastomu, sérový alfa-fetoprotein do 5 let ročně, dále ultrazvuk břicha od 20 let ročně nebo od nálezu polypů
- celkové fyzikální vyšetření včetně klinického vyšetření štítné žlázy 1krát ročně
- v případě přetrvávání GIT obtíží, které nejsou vysvětleny postižením žaludku a tlustého střeva, je indikováno vyšetření střeva tenkého
- oční vyšetření iniciálně – v případě nepřítomnosti hypertrofie pigmentového epitelu sítnice bez dalších opatření
- v případě přítomnosti hypertrofie pigmentového epitelu sítnice oční vyšetření 1krát ročně
- neurologické vyšetření 1krát ročně
- stomatologické vyšetření 2krát ročně
- řešení extraintestinálních manifestací

## b) Atenuovaná FAP

### 1. pacienti s prokázanou mutací v genu APC vyšetření a léčba polypů v tlustém střevě

- pod 21 let s malou polypózní zátěží\* → koloskopie a polypektomie každé 1–2 roky
- nad 21 let s malou zátěží\* adenomy → koloskopie a polypektomie každé 1–2 roky, event. kolektomie a ileorektální anastomóza

- nad 40 let s malou zátěží\* adenomy → zvážit kolektomii a ileorektální anastomózu (časnější chirurgická intervence by měla být zvážena u pacientů s rodinnou anamnézou karcinomu ve věku pod 40 let nebo u pacientů, kteří nejsou ochotni se podrobit screeningovým vyšetřením)
- závažná polypóza neřešitelná polypektomií → kolektomie nebo proktokolektomie a ileorektální anastomóza

*\*Malá zátěž polypy je definována jako méně než 20 polypů, všechny v průměru pod 1 cm, žádný s pokročilým histologickým nálezem, koloskopie s polypektomií může být použita k účinné eliminaci polypů, Chirurgická léčba je doporučována v případě obtížnosti provedení koloskopie, je-li množství polypů nad 20, některé polypy jsou větší než 1 cm v průměru nebo je pokročilý histologický nález v některém z polypů.*

Je-li provedena kolektomie s ileo-rektální anastomózou, je indikováno endoskopické vyšetření konečníku 1krát ročně, fyzikální vyšetření 1krát ročně, gastroduodenoskopie počínaje věkem 25 let, intervaly sledování – viz stadia nálezů – FAP.

## 2. Sledování pacientů z rodin s AFAP, kteří nebyli na nosičství mutace v genu APC testováni, nebo nebyla v rodině mutace v genu APC nalezena

- koloskopie počínaje 18 lety každé 2–3 roky, při nálezu polypů postup viz výše jako u nosičů mutací s AFAP, při negativním nálezu pokračování ve screeningu
- u žen vždy vhodné gynekologické kontroly ročně, mamologické sledování klinikem, mamografické kontroly prsů od 45 let (nebo dle rodinné anamnézy)
- poučení pacienta o příznacích vyskytujících se malignit a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě potíží

## c) MAP (MYH-Associated Polyposis), recesivně dědičná polypóza podmíněná bialelickou zárodečnou mutací v genu MYH

- MYH gen – (chromozom 1p32.1) funkce – odstranování oxidativně způsobených DNA chyb

## Klinický obraz u složených heterozygotů nebo mutovaných homozygotů

Klinický obraz MAP zahrnuje mnohočetnou střevní polypózu, počet polypů bývá menší než u FAP (od 5 do několika set polypů), medián věku diagnózy je asi 55 let, může však být i velmi časný výskyt, se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu (většinou levostranně uložené, často metachronní a synchronní) a také rizikem polypózy horního GIT. Adenomy jsou většinou tubulární nebo tubulo-vilózní, objevují se i oligokryptální adenomy.

## Rodinný výskyt

Velmi často se objevuje jako sporadická polypóza, v některých rodinách s výskytem u sourozenců, vertikální přenos není častý, ale nelze vyloučit v rodinách fenokopie nebo klinický projev u heterozygota.

## Doporučení k testování

Rodiny s především horizontálním výskytem nádorů kolorekta nebo polypózy v rodině (především u sourozenců, recesivní dědičnost), nebo sporadický výskyt vícečetných adenomů (a nádoru kolorekta) u mladších jedinců, s negativní RA a negativním výsledkem testování APC genu.

## Sledování

- koloskopie od 25–30 let každých 3–5 let, je-li negativní; od 40–45 let 1krát za 2 roky
- gastrokopie a duodenoskopie od 30–35 let každých 3–5 let
- pacienti s duodenálními adenomy jsou léčeni jako pacienti s FAP

## Literatura

1. Alm T, Licznarski G. The intestinal polyposis. Clin Gastroenterol 1973; 2: 577–602.
2. Bertario L, Russo A, Sala P et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Cancer 2001; 95(2): 102–107.
3. Bülow S, Berk T, Neale K. The history of familial adenomatous polyposis. Familial Cancer 2006; 5: 213–220.
4. Chapman PD, Burn J. Genetic predictive testing for bowel cancer predisposition: the impact on the individual. Cytogenet Cell Genet 1999; 86: 118–124.
5. Foretová L, Šachlová M, Křepelová A. Genetické poradenství a testování u rodin s dědičným rizikem kolorektálního karcinomu. Česká a slovenská gastroenterologie 1999; 53(Suppl): 84–85.

6. Franková V, Židovská J, Krutílková V et al. Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Časopis lékařů českých* 2003; 10: 599–602.
7. Gallagher MC, Phillips RKS, Bullow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Familial Cancer* 2006; 5: 263–273.
8. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet* 1951; 3: 167–176.
9. Gismondi V, Meta M, Bonelli L et al. Prevalence of Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations on Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004; 109(5): 680–684.
10. <http://www.nccn.org>
11. Jaeger EE, Woodford-Richens KL, Lockett M et al. An ancestral Ashkenazi haplotype at HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1261–1267.
12. Kambara T, Whitehall VL, Spring KJ et al. Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40(1): 1–9.
13. Kohoutová M, Štekrová J, Jirásek V et al. APC germline mutations identified in Czech patients with familial adenomatous polyposis. *Hum Mutat* 2002; 19(4): 460–1.
14. Kohoutová M, Štekrová J, Šulová M et al. Hereditary forms of colorectal adenomatous polyposis. *Čas Lék Česk* 2006; 145(6): 475–9.
15. Lipton L, Halford SE, Johnson V. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7595–7599.
16. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Familial Cancer* 2006; 5: 221–226.
17. Lofti AM, Dozois RR, Gordon H et al. Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 30–36.
18. Lynch HT, Watson P, Shaw TG et al. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counselling, and management of hereditary cancer. Part I: Studies of cancer in families. *Cancer* 1999; 86: 2449–2456.
19. Lynch PM. Clinical challenges in management of familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1999; 86(Suppl): 2533–2539.
20. Olsen KO, Juul S, Bulow S et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227–231.
21. Phillips RKS, Spigelman AD. Can we safely delay or avoid prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis? *Br J Surg* 1996; 83: 769–770.
22. Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM et al. A randomized double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor on duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50(6): 857–860.
23. Plevová P, Drobčinská L, Štekrová J et al. Jednonukleotidová substituce c.645+32C>T v genu APC je nepatogenním polymorfizmem s výskytem u přibližně 16% české populace. *Čas Lék Česk* 2008; 147(5): 266–268.
24. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klinická onkologie* 2006; 19(Suppl): 68–75.
25. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: the practical application of clinical and molecular screening. *Familial Cancer* 2006; 5: 227–235.
26. Šachlová M, Foretová L. Střevní polypózní syndromy a dědičnost kolorektálního karcinomu. *Klinická onkologie* 1998; 11(4): 107–111.
27. Sampson JR, Dolwani S, Jones S et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations in MYH. *Lancet* 2003; 362: 39–41.
28. Štekrová J, Šulová M, Kebrdlová V et al. Novel APC mutations in Czech and Slovak FAP families: clinical and genetic aspects. *Med Genet* 2007; 8: 16.
29. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Familial Cancer* 2006; 5: 275–285.
30. Šulová M, Zídková K, Kleibl Z et al. Mutation analysis of the MYH gene in unrelated Czech APC mutation-negative polyposis patients. *Eur J Cancer* 2007; 43(10): 1617–1621.
31. Van Duijvendijk P, Slors FM, Taat CW et al. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Annals of Surgery* 1999; 230(5): 648–654.
32. Vandrovcová J, Štekrová J, Kebrdlová V et al. Molecular analysis of the APC and MYH genes in Czech families affected by FAP or multiple adenomas: 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2004; 23(4): 397.
33. Vávra P, Dostalík J, Martínek L et al. Familial adenomatous polyposis as a precancerosis of colon cancer. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 418–421.
34. Wallace MH, Lynch PM. The current status of chemoprevention in FAP. *Familial Cancer* 2006; 5: 289–294.
35. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)