

Familiární adenomatózní polypóza – doporučení pro screening a dispenzarizaci

MUDr. Jan Trna¹, MUDr. Oldřich Stibůrek¹, MUDr. Kateřina Klímová¹, MUDr. Martina Mišejková¹,
MUDr. Jan Šlapák¹, MUDr. Oldřich Robek²

¹ Interní hepato-gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Familiární adenomatózní polypóza tlustého střeva je choroba ohrožující svého nositele především rozvojem karcinomu kolorekta. Avšak i postižení dalších orgánů související s touto chorobou může mít pro postiženého jedince závažné důsledky a navíc včasné odhalení kauzální souvislosti se základní diagnózou umožňuje chirurgické řešení i u pacientů s negativní rodinnou anamnézou a dosud bez přítomné střevní symptomatiky. Článek se dále zabývá vhodným systémem dispenzarizace pacientů po úspěšném chirurgickém zákroku.

Klíčová slova: familiární adenomatózní polypóza, screening, dispenzarizace, chemoprolaxe.

Familial adenomatous polyposis – recommendations for screening and follow-up

Familial adenomatous polyposis primarily endangers its carriers with development of colonic cancer. However, the extracolonic involvement associated with this disease can also have serious consequences for patients. Recognition of a causal connection of extracolonic findings with the basic diagnosis of familial adenomatous polyposis can lead to early diagnosis and well-timed surgical treatment of asymptomatic patients without a family history of familial adenomatous polyposis and/or colorectal cancer. The article further proposes a system of patients follow-ups after successful surgical treatment.

Key words: familial adenomatous polyposis, screening, follow-up, chemoprophylaxis.

Interní Med. 2010; 12(3): 145–147

Úvod

Familiární adenomatózní polypóza tlustého střeva (FAP) je choroba s prakticky 100% rizikem rozvoje karcinomu kolorekta v průběhu života (1). Incidence choroby se udává 1:10 000, klinicky se vyznačuje rozvojem mnohočetných (dle definice choroby více než 100) polypů kolorekta, které se v závislosti na tíži choroby začínají objevovat mezi 10. a 25. rokem života postiženého jedince. Lehčí forma postižení, známá jako atenuovaná forma FAP, se vyznačuje menším počtem přítomných polypů a jejich pozdějším rozvojem (diagnóza polypózy je v průměru stanovena ve věku 44 let, objevení kolorektálního karcinomu v průměru ve věku 56 let) (2). Přibližně ve 25 % případů FAP se jedná o mutaci vznikající de novo bez pozitivní rodinné anamnézy (3). Jedinci z postižených rodin jsou koloskopováni již před 20. rokem života, vyšetření geneticky a při potvrzení diagnózy je indikováno chirurgické řešení – totální proktokolektomie s pouchem (IPAA) či ileorektoanastomóza (IRA) (4). S rozvojem metodiky a zkušeností je stále častěji za metodu volby označována proktokolektomie s konstrukcí pouche. Ani provedení proktokolektomie s pouchem však nelze považovat za bezrizikovou alternativu, vznik adenomů pouche se v literatuře udává mezi 22 a 57 % (5, 6).

Screening FAP

Jedině časná diagnóza FAP umožňuje terapeutický chirurgický zásah jak u postiženého jedince, tak u jeho příbuzných. Problematika screeningu FAP proto sestává ze dvou částí, ze snahy o včasnou diagnostiku FAP u pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy a ze screeningu členů postižených rodin.

Pokud je mutace v APC genu vzniklá de novo, bez pozitivní rodinné anamnézy, je diagnóza často stanovena až ve stadiu kolorektálního karcinomu s nutností komplexní onkologické léčby včetně chemo- a radioterapie. Z tohoto důvodu se jeví nutné především nepodceňování symptomů jako enteroragie a změna charakteru stolice i u pacientů v relativně mladém věku. U pacientů s FAP jsou tyto nespecifické obtíže nejčastějšími iniciačními příznaky, se kterými se pacient dostaví k lékaři (2). Není možné je vysvětlovat například krvácením z hemoroidů bez detailního vyšetření včetně pankoloskopie.

Zlepšení zachytu časných stadií FAP může přinést též screeningové koloskopické vyšetření u pacientů s typickými nálezy na jiných orgánech, které se vyskytují u pacientů s FAP častěji než v obecné populaci. Jedná se především o gastrokopický nález polypů z fundických žlázek žaludku či nález kribriiformně-morulární va-

rianty papilárního karcinomu štítnice. Podobně lze pro vyhledávání jedinců s FAP využít oftalmologické vyšetření. U významné části z nich jsou přítomna ložiska kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu retiny (CHRPE), jejichž oboustranný či mnohočetný výskyt je pro FAP vysoce specifický (7).

Rodinní příslušníci jedinců s FAP jsou vyšetřeni geneticky, koloskopováni již před 20. rokem života a při potvrzení diagnózy je indikováno chirurgické řešení – totální proktokolektomie s pouchem (IPAA) či ileorektoanastomóza (IRA) (4).

K úspěšnému komplexnímu řešení pacientů s FAP je nezbytně nutná mezioborová spolupráce včetně důsledného sběru dat s následným vyhodnocením úspěšnosti léčby a sjednocením kritérií pro vyhledávání, léčbu a dispenzarizaci. Z tohoto důvodu byla v České republice zahájena činnost FAP registru, který by do budoucna měl pomoci nalézt odpovědi na dané otázky (8).

Dispenzarizace pacientů s FAP

Dolní GIT

Pacienty s FAP je nutno důsledně dispenzarizovat i po úspěšném chirurgickém zákroku. V případě provedení IRA jsou naprosto nezbytné

časté (1x za 3 až 6 měsíců) endoskopické kontroly ponechaného pahýlu rekta (9). Ale i po IPAA existuje riziko vzniku maligního bujení. V tomto případě se může jednat buď o karcinomy vycházející z buněk mukózy rekta ponechaných v anastomóze, nebo o karcinomy vzniklé rozvojem sekvence adenom-karcinom z primárních adenomů pouche. Adenomy se v pouchy nacházejí významně častěji než adenomy v ileu pacientů po IRA a pouch se tak zdá být rizikovým faktorem jejich rozvoje (5). Maligní potenciál adenomatózních polypů pouche není přesně znám, za rizikové jsou však označovány případy s četnými, velkými a vilózními adenomy. Roli hraje též tíže přítomné dysplázie. Pouchoskopie s polypektomií nalezených polypů je proto nezbytnou součástí dispenzarizace pacientů s FAP po IPAA. Iniciální pouchoskopie je doporučována 3 měsíce po IPAA, při negativním nálezu dále 1x ročně (6).

Horní GIT

Objektivizace horního GIT s následnými pravidelnými kontrolami musí být součástí dispenzarizace pacientů s FAP (10). Častým nálezem při horní endoskopii u FAP jsou polypy z fundických žlázek žaludku. Nemají maligní potenciál a jejich výskyt je dáván do souvislosti především s užíváním inhibitorů protonové pumpy. Avšak u části pacientů s tímto nálezem se jedná o postižení v rámci FAP a výskyt polypů z fundických žlázek v žaludku může předcházet rozvoji kolorektálního karcinomu u asymptomatického jedince s dosud nezjištěnou FAP. U pacientů s nálezem tohoto typu polypů žaludku by proto mělo být zváženo i endoskopické vyšetření kolorekta (11).

Adenomatózní polypy duodena se vyskytují u cca 50 % pacientů s FAP, u cca 4 % jsou diagnostikovány již ve stadiu karcinomu. Riziko rozvoje adenomů duodena v průběhu života pacienta s FAP je pak některými pracemi udáváno dokonce jako téměř 100 % (12). Doporučené postupy se liší, někteří autoři dávají přednost endoskopické polypektomii (i technikou mukozektomie) ihned po diagnóze, jiní doporučují opakované kontroly a v případě progresu velikosti chirurgické řešení hemipankreatoduodenektomií (13).

Přítomnost polypů v duodenu či pouchy je prokazatelným pozitivním prediktivním faktorem polypózy zbývajících tenkého střeva. Proto je některými autory v takovém případě doporučováno došetření tenkého střeva dvoubalónovým enteroskopem či kapslovou enteroskopií (6, 12). Obecně se udává přítomnost adenomů v non-pouch ileu u cca 4–5 % pacientů s FAP (5).

Desmoidní tumory a fibroprodukce

Od zavedení preventivní kolektomie do léčby FAP jsou nejčastější příčinou úmrtí pacientů s FAP tumory proximálního tenkého střeva a desmoidní tumory (14).

Desmoidní tumory a tvorba rozsáhlýchoperačních adhezí jsou u pacientů s FAP projevem geneticky podmíněné zvýšené fibroprodukce. Ve srovnání s obecnou populací se desmoidní tumory vyskytují u pacientů s FAP významně častěji a vyznačují se invazivnějším růstem (15). Dle literárních údajů se desmoidy nacházejí u cca 10 až 25 % pacientů s FAP a jejich rozvoj je většinou spojen s operačním traumatem, představovaném nejčastěji profylaktickou kolektomií (16). Desmoidní tumory se nejčastěji vyskytují intra-abdominálně v mezenteriu, dále se mohou nalézat v břišní stěně, retroperitoneu a výjimečně i jinde extra-abdominálně. Klinicky se projevují bolestmi břicha, zvracením, průjmy či enteroragii, ale často je prvním projevem až obstrukční ileus, ischemie střeva či útlak ureterů (17). Možnosti screeningu a prevence desmoidních tumorů jsou omezené, v případě podezření je diagnóza stanovena pomocí zobrazovacích metod (CT či MRI) s následnou bioptickou verifikací (17).

Štítná žláza

Dalším orgánem, jehož vyšetření nelze u pacientů s FAP opomenout, je štítná žláza. Riziko rozvoje karcinomu štítnice je u FAP zvýšeno 100–160krát oproti obecné populaci a je v průběhu života diagnostikován u 2 až 6 % pacientů s FAP (18). U 19 až 79 % s pacientů s FAP jsou sonograficky detekovatelné uzlové změny štítnice oproti 5 % v obecné populaci (18). Přesná dispenzární doporučení chybí, navrhovanými možnostmi jsou palpační vyšetření zkušeným endokrinologem či ultrazvukové vyšetření, obojí v jednoletých intervalech (18).

V případě pacientů s FAP se často nachází kribriformně-morulární varianta papilárního karcinomu štítnice, která je v obecné populaci relativně vzácná. Diagnóza tohoto typu karcinomu štítnice by dle některých autorů měla vést k pátrání po projevech FAP též v jiných lokalizacích (19).

Pankreas

U pacientů s FAP je 4x vyšší riziko rozvoje malignit pankreatu v porovnání s obecnou populací. Celkově se však nádory pankreatu v průběhu života objevují pouze u cca 2 % pacientů s FAP (20). Vyšetření pankreatu proto není součástí standardního dispenzárního programu pacientů s FAP. U pacientů s dalšími rizikovými

faktory (kouření, chronická pankreatitida, pozitivní rodinná anamnéza), v případě náhle se objevujících diabetes mellitus či rozvoje klinických příznaků (váhový úbytek, bolesti břicha s vyzařováním do zad) je však vyšetření zobrazovacími metodami s preferencí endosonografie nezbytné (21, 22).

Ženské pohlavní orgány

U pacientek ženského pohlaví nelze opomenout pravidelné gynekologické kontroly včetně kontrol prsních žláz (od 45. roku života pravidelné mamografie) pro zvýšené riziko rozvoje malignity také v této oblasti (23).

Chemoprolaxe

Po operaci (jak IRA, tak IPAA) se doporučuje chemoprolaxické podávání COX-2 inhibitorů (např. celecoxib) orální cestou, ve formě čípků či v kombinaci. COX-2 inhibitory snižují riziko recidivy polypů a jejich progresi do karcinomu (24). Některé práce prokázaly dokonce výraznou regresi polypózy pouche po 6měsíční terapii účinnou dávkou COX-2 inhibitoru ve formě čípku (5).

Závěr

FAP je geneticky podmíněná choroba s prakticky 100% rizikem rozvoje karcinomu kolorekta. Jediným v současnosti dostupným terapeutickým řešením je chirurgické odstranění tlustého střeva – totální proktokolektomie s pouchem či ileorektoanastomóza. U pacientů s de novo vzniklou mutací, s negativní rodinnou anamnézou kolorektálního karcinomu, bývá diagnóza často stanovena až ve stadiu kolorektálního karcinomu. Ke zlepšení této situace je nutné důsledné vyšetření (včetně koloskopie) u pacientů i v relativně mladém věku přicházejících s nespecifickými symptomy jako enteroragie či změna charakteru stolice. Další možnosti zachycení asymptomatických jedinců s FAP je screeningová koloskopie při nálezů patologii na jiných orgánových soustavách, které FAP často provázejí (polypy z fundických žlázek žaludku, kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu retiny).

V rodinách postižených pacientů je prováděn genetický a endoskopický screening již v dětském věku k objektivizaci případného genetického přenosu mutace.

I po chirurgickém řešení je nutná dispenzarizace pacientů jednak pro riziko rozvoje adenomů ve zbývajících částech GIT a také pro související postižení dalších orgánů, především štítnice, pankreatu a ženských pohlavních or-

Tabulka 1. Doporučení dispenzarizace pacientů s FAP

Endoskopie pahýlu rekta po IRA	1x za 3–6 měsíců
Pouchoskopie po IPAA	1x za 1 až 3 roky
Gastroduodeno-skopie	1x za 2 roky
Enteroskopie (dvoubalónová či kapslová)	při nálezu polypů duodena či pouche
Sonografie štítné žlázy	1x ročně
Gynekologické prohlídky	1x ročně, od 45 let včetně mamografie

gánů. Návrh systému dispenzarizace pacientů s FAP po kolektomii předkládáme v tabulce 1.

Literatura

1. Vokurka J, Adam Z, Žaloudík J, et al. Kolorektální karcinom. In: Adam Z, Vorlíček J, a kol. Speciální onkologie, 2002, s. 80–93.
2. Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, et al. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. BMC Cancer 2005; 5: 24.
3. Jirásek V. Nemoci tlustého střeva. In: Klenner P, a kol. Vnitřní lékařství, 2001, s. 499–450.
4. Delaini GG, Scaglia M, Colucci G. The ileoanal pouch procedure in the long-term perspective: a critical review. Tech Coloproctol 2005; 9: 187–192.

5. Groves CJ, Beveridge IG, Swain DJ, et al. Prevalence nad morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2005; 48: 816–823.
6. Schulz AC, Bojarski C, Buhr HJ. Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction. Int J Colorectal Dis 2008; 23: 437–441.
7. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2439–2450.
8. Novotný A, Bortlík M, Chroust K, et al. Komplexní přístup k pacientům s familiární adenomatozní polypozou – FAP registr. Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2008; 62(Suppl. 3): 24.
9. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial polyposis. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1059–1062.
10. Gallagher MC, Phillips RK, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. Fam Cancer 2006; 5: 263–273.
11. Offerhaus GJA, Entius MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. Hepatogastroenterology 1999; 46: 667–669.
12. Iaquinio G, Fornasari M, Quiaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in FAP. Gastrointest Endosc 2008; 67: 61–67.
13. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. J Clin Oncol 2004; 22: 493–498.
14. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990; 33: 639–642.
15. Clark SK, Philips RKS. Desmoids in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1996; 83: 1494–1504.

16. Nieuwenhuis MH, De Vos Tot Nederveen Cappel W, Botma A, et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 215–219.
17. Knudsen AL, Bülow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. Fam Cancer 2001; 1: 111–119.
18. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 367–373.
19. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. Histopathology 1994; 25: 549–561.
20. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. Gut 1993; 34: 1394–1396.
21. Elkharwily A, Gottlieb K. The Pancreas in Familial Adenomatous Polyposis. JOP. J Pancreas (Online) 2008; 9: 9–18.
22. Trna J, Dítě P, Hermanová M, Ševčíková A. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s karcinomem slinivky břišní. Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2008; 62: 69–74.
23. Borch-Johnsen K, Olsen JH, Sørensen TI. Genes and family environment in familial clustering of cancer. Theor Med 1994; 15: 377–386.
24. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). Cell 1996; 87: 803–809.

MUDr. Jan Trna
Interní hepato-gastroenterologická klinika
FN Brno a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jan.trna@seznam.cz