

Guideline

Udredning og opfølgning for:

**Familiær adenomatøs polypose (FAP),
attenuated FAP (A-FAP)**

og

**Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the
stomach (GAPPS)**

Dansk Kirurgisk Selskab (DKS)
Dansk Selskab for Medicinsk Genetisk (DSMG)
Godkendt: 15.04.2021

Indholdsfortegnelse

Indledning og baggrund for arbejdet	4
Definition og hyppighed	5
Kliniske manifestationer	5
GI-manifestationer	5
<i>Polypper i kolon og rektum</i>	5
<i>Ventrikelpolypper</i>	5
<i>Duodenale polypper og cancer</i>	5
<i>Tyndtarmspolypper</i>	6
Ekstraintestinale manifestationer	7
<i>Desmoider</i>	7
<i>Epidermoidcyster</i>	7
<i>Osteomer</i>	7
<i>Tandanomalier</i>	7
<i>Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium</i>	7
Cancerisiko ved FAP og A-FAP	7
Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)	7
Genetisk udredning	7
<i>Genetisk rådgivning af familier med FAP uden kendt ætiologi</i>	8
Indikation for genetisk udredning	8
Klinisk opfølgning og behandling af GI-manifestationer	9
FAP	9
A-FAP	10
FAP-familier uden en kendt ætiologi	10
GAPPS	10
Kontrol efter operation	11
<i>Efter IRA</i>	11
<i>Efter kolektomi med J-Pouch reservoir</i>	11
Forebyggende medicinsk behandling	11
Kontrol og behandling af ekstrakoloniske manifestationer	11
<i>Desmoider</i>	11
<i>Duodenale adenomer</i>	11
<i>Duodenalt karcinom</i>	11

<i>Osteomer</i>	11
<i>Epidermoidcyster</i>	12
<i>Thyreoida</i>	12
Prognose	12
Metode og evidensniveauer	12
Registrering i polyposeregistret	13
Appendix 1: Generelle anbefalinger	14
Appendix 2: Oversigt over relevante kirurgiske og genetiske afdelinger	15
Appendix 3: Operationsmetoder	16
Referencer	17

Indledning og baggrund for arbejdet

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er et af de mest velbeskrevne arvelige polyposesyndromer og har været en kendt sygdomsenhed i over et halvt århundrede. I Danmark har vi en stærk tradition for at identificere patienter med syndromet bl.a. grundet Polyposeregistret på Hvidovre Hospital.

Følgende guideline er en opdatering af den eksisterende guideline og er udarbejdet af en arbejdsgruppe med medlemmer udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab (DKS) og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG).

Selvom FAP er det hyppigste arvelige polyposesyndrom, er det kun ét blandt til stadigt flere erkendte syndromer med en lignende fænotype. For nærmere beskrivelse af disse kan der henvises til guidelinen: *Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer (DKS og DSMG 2020)*.

Guidelinen vil være tilgængelig på DSMGs hjemmeside, hvortil der vil blive linket fra DKS's hjemmeside.

Udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:

Anne Marie Jelsing, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet (tovholder)

Charlotte Lautrup, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital (tovholder)

Karina Rønlund, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle, Sygehus Lillebælt

Karin Wadt, overlæge, Klinisk lektor, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Lone Sunde, overlæge, professor, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital/Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Udpeget af Dansk kirurgisk Selskab

John Gásdal Karstensen, overlæge, forskningslektor, Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Niels Jespersen, specialeansvarlig overlæge, Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Niels Qvist, overlæge, professor, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital

Ole Thorlascius-Ussing, overlæge, professor, kirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Definition og hyppighed

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er et autosomal dominant polyposesyndrom, karakteriseret ved forekomst af >100 kolorektale polypper (adenomer), samt udvikling af kolorektal cancer (KRC) og forskellige ekstraintestinale manifestationer. Oftest – men ikke altid – kan der påvises en patogen variant i genet *APC*. Nymutationsraten er ca. 40% (1), og derfor vil man ikke sjældent finde tilstanden hos patienter uden en positiv familieanamnese.

Betegnelsen *attenuated FAP* (A-FAP) har været genstand for en del forvirring, da der ikke er international konsensus om definitionen. Betegnelsen kan dog anvendes hos familier, som udvikler signifikant færre kolonpolypper end sædvanligt og som har en patogen *APC*-variant (se tabel 1). Blandt patienter med A-FAP har man fundet en højere gennemsnitsalder ved KRC (2). Der er stor variabilitet i fænotypen også indenfor samme familie med et vidt spektrum i den kliniske præsentation (3-5).

Nogle personer, der er heterozygote for specifikke patogene varianter i *APC*'s promotoregion 1B, har *gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach* (GAPPS), karakteriseret ved polypose i fundus ventriculi og en øget risiko for ventrikelcancer.

Hyppighed

Incidensen for FAP er 3,2 per million indbyggere eller ca. 1:7000 fødsler per år, hvilket svarer til, at FAP nydiagnosticeres hos 5-10 danskere årligt (6). Det estimeres, at FAP i Danmark er årsag til under 0,03% af alle tilfælde af kolorektalcancer (7). Der var pr. april 2020 registreret 238 familier med i alt omkring 750 patienter med klinisk FAP i det danske polyposeregister, hvoraf ca. 350 er i live (Polyposeregistret, Hvidovre Hospital).

Kliniske manifestationer

GI-manifestationer

Polypper i kolon og rektum

Den klassiske form for FAP viser sig typisk ved udvikling af multiple adenomer, der opstår i 10-20-årsalderen og udvikler sig til KRC i tredje eller fjerde dekade. Gennemsnitsalderen ved påvisning af det første adenom er 16 år, og 95% har polypper i 35-årsalderen. Adenomerne opstår sjældent efter 40-årsalderen. Antallet af adenomer varierer fra omkring 100 til 5-7.000 med et gennemsnit omkring 1.000. Ved A-FAP ses færre end 100 kolorektale adenomer. Polypose giver oftest ingen symptomer, men der kan ses rektal blødning, slimafgang, diarré og lette abdominalsmerter.

Ventrikelpolypper

Polypper i form af funduskirtelhyperplasier ses hos halvdelen af patienterne med FAP. Ved gastroskopi ses op til flere hundrede få mm store halvmåneformede homogene polypper i fundus og corpus ventriculi (8). Patologien viser typisk cystisk dilaterede fundusglandler uden dysplasi. Ved FAP er risikoen for ventrikelcancer ikke højere end i baggrundsbefolkningen (9), og der er ikke indikation for endoskopisk kontrol af corpus fundus polypose. Polypper, hvor der er påvist adenomatøse forandringer, er potentielt præmaligne og bør fjernes, og patienten bør tilbydes opfølgende gastroskopi. Adenomer er særligt hyppige i antrum ventriculi, hvorfor polypper i antrum ventriculi altid bør fjernes.

Duodenale polypper og cancer

Omkring 90% af patienter med FAP udvikler adenomer i duodenum's andet stykke samt i den orale del af tredje stykke (10). Typisk ses fra få til omkring 50 flade, hvidlige aflange polypper, især lokaliseret til slimhindefolderne og papilla Vateri. Polypperne er oftest tubulære adenomer, som varierer i størrelse fra få mm til flere cm. Livstidsrisikoen (kumuleret incidens ved 75-

årsalderen) for den sværeste grad af adenomatose i duodenum (Spigelman grad IV) er 35% (10). Det anbefales derfor, at FAP- og A-FAP patienter får foretaget regelmæssig gastroskopi (med både ligeud- og sidekiggende endoskop) – se under opfølgning.

Tabel 1. Diagnostiske kriterier

Diagnostisk betegnelse	Kriterier
Familiær adenomatøs polypose (FAP)	I familien er en eller flere slægtninge heterozygote for en patogen variant i <i>APC</i> , og mindst ét familiemedlem har en signifikant forekomst af FAP-relaterede manifestationer, f.eks. kumulativt over 100 kolorektale adenomer
	Mindst et familiemedlem har kumulativt haft > 100 kolorektale adenomer, og der kan ikke påvises en patogen variant i <i>APC</i> eller andre polyposegener ved genetisk udredning
Attenuated (A-FAP)	Flere familiemedlemmer er heterozygote for en patogen variant i <i>APC</i> og har adenomatøse kolorektale polypper, men ingen i familien har klinisk FAP ¹⁾
Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)	Et familiemedlem er heterozygot for en patogen variant i <i>APC</i> 's promotor 1B, der er karakteristisk for GAPPS ²⁾ og har polypper og/eller cancer i ventriklen/duodenum, og ingen signifikant forekomst af andre <i>APC</i> -relaterede manifestationer
<p>1. Hvis der kun er én afficeret i familien med en patogen variant, skal familien som udgangspunkt håndteres som en FAP-familie. Nogle familier vil have en patogen <i>APC</i>-variant, men ikke en signifikant forekomst af <i>APC</i>-relaterede manifestationer fx ingen eller meget få polypper. Disse kategoriseres som A-FAP. Ved endelig klassifikationen af en familie skal genotype og fænotype tages i betragtning, og beslutningen kan tages på en fælles MDT-konference mellem genetikere og kirurger.</p> <p>2. Varianterne i promotor 1B for <i>APC</i>: c.-191T>C og c.-192A>G samt haplotypen c.-195A>C+c.-125delA er relateret til en signifikant øget risiko for <i>fundic gland polyposis</i> og ventrikcancer (GAPPS), mens der ikke er dokumenteret en signifikant risiko for kolorektal polypose eller KRC. Derimod synes varianterne i promotor 1B: c. -190G>A og c.-192A>T at disponere for kolonpolypose og KRC, samt <i>fundic gland polyposis</i>, mens det er usikkert, om der er en signifikant øget risiko for ventrikcancer (11-16)</p>	

Tyndtarmspolypper

Adenomer kan udvikles i tyndtarmen, men udvikling af malignitet ses yderst sjældent. Der er ikke indikation for rutinemæssig undersøgelse af tyndtarmen. Ved anæmi, som ikke kan forklares ud fra gastro- og koloskopifund, anbefales kapselenteroskopi (17).

Ekstraintestinale manifestationer

Desmoider

Desmoider er fibromatøse tumorer, som opstår i fascier, muskler eller aponeuroser, og ses hos ca. 14% af FAP-patienter (18). De kan udvikles i bugvæggen, intra- eller retroperitonealt, eller på ekstremiteterne. Desmoider kan blive meget store og viser en udtalt tendens til lokal ekspansiv vækst, men de er principielt benigne og metastaserer aldrig. De ses hyppigst i abdominale cicatricer og i tyndtarmskrøset, hvor sidstnævnte kan forårsage iskæmi og/eller obstruktion af tyndtarmen eller ureteres (18). Fem til ti procent af desmoider opstår på baggrund af FAP, og er ofte mere aggressive ved FAP end sporadiske desmoider (34).

Epidermoidcyster

Patienter med FAP kan udvikle subkutane epidermoidcyster, især i ansigtet, hårbunden eller på ekstremiteterne. Cysterne minder klinisk om ateromer og er benigne.

Osteomer

Osteomer kan udvikles i ansigtsskelettet eller de lange rørknogler. De bliver ikke maligne.

Tandanomalier

Overtallige tænder og odontomer ses hyppigt ved FAP (19).

Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium

Hos de fleste FAP-patienter kan der påvises FAP-associerede kongenitte hyperpigmenterede områder i retina (20): Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium (CHRPE). FAP-associeret CHRPE adskiller sig fra CHRPE ved at være pisisforme, bilaterale forandringer i flere kvadranter med irregulære grænser (21). Rutinemæssig oftalmoskopi er ikke indiceret.

Cancerisiko ved FAP og A-FAP

Langt de fleste med FAP vil ubehandlet udvikle *KRC*. Gennemsnitsalderen for første *KRC* er 39 år. Der er en øget risiko for ekstrakoloniske cancere: *C. duodeni* er rapporteret diagnosticeret i alderen 17-81 år, livstidsrisiko: 4-12%. Livstidsrisici for *c. ventriculi*, *c. pancreatis* og cancer i øvrige tyndtarm er 1% eller lavere. *C. thyroidae* (papillært) ses hos ca. 1% og er hyppigere hos kvinder end mænd. Der er en højere forekomst af *hepatoblastom* i patientgruppen med FAP om end forekomsten er lille (<2%). Hepatoblastomer ses oftest før 3 års-alderen (22).

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

Tilstanden blev beskrevet første gang i 2012 (12). Ved GAPPS ses polypose i fundus ventriculi, og der er en øget risiko for udvikling af adenomer, dysplasi og ventrikelcancer. Det er endnu uklart i hvor høj grad der ses adenomer og cancer i kolon og rektum, men noget tyder på, at dette ikke er i samme grad som ved FAP. GAPPS ses hos personer, der er heterozygote for visse patogene varianter i promotor 1B for *APC*. Der er publiceret data fra 78 bærere af en patogen varianter stammende fra 17 familier (august 2020). *Fundus gland polyposis* er beskrevet hos 89% af de publicerede anlægsbærere, diagnosealder: 0-65 år. Ventrikelcancer er beskrevet hos 21%, diagnosealder: 23-75 år.

Der synes indikation for profylaktisk gastrektomi, men timingen er usikker. Generelt styrker fund af dysplastiske forandringer indikationen, hvorfor årlig gastroskopi med polypektomi og bioptering af polypper anbefales.

Genetisk udredning

Genetisk udredning omfatter relevant klinisk undersøgelse, optegnelse af stamtræ og undersøgelse af et genpanel relateret til arvelig polypose og tidlig KRC. Som oftest vil analyserne udføres på blod, men alternativt kan formalinfikseret væv anvendes. Hvis der mistænkes GAPPs, er det essentielt at APC's promotor 1B sekventeres – promotoren er ikke altid inkluderet i de kliniske genpaneler.

Hvis der ikke påvises en disponerende genvariant hos en patient med klinisk FAP, bør der udføres undersøgelse af APC med en sensitivitet på mindst 10% (f.eks. vha. NGS), mhp. at screene for mosaicisme. Hvis man fortsat ikke kan identificere en genvariant, kan man fx undersøge væv fra polypper (23) eller undersøge patientens eventuelle børn. Mosaicisme for en patogen variant i APC er velbeskrevet i litteraturen (23).

I familier, hvor der påvises en disponerende genvariant, kan relevante familiemedlemmer tilbydes genetisk undersøgelse forudgået af genetisk rådgivning. Ved gentest af børn gælder særlige forhold som beskrevet i DSMG's guideline vedrørende genetisk testningen af børn (24). Ved FAP anbefales senest gentest i 10-årsalderen, da kontrolprogrammet som oftest påbegyndes i denne alder. Ved genetisk rådgivning informeres der desuden om muligheder i forbindelse med evt. fremtidig graviditet f.eks. præimplantationsgenetisk diagnostik (ægsortering), undersøgelse af placentabiopsi (CVS) og æg- eller sæddonation.

Genetisk rådgivning af familier med FAP uden kendt ætiologi

Hvis der ikke påvises en disponerende genvariant i APC, bør man sikre, at patienten er sufficient genetisk udredt for andre genetiske årsager til adenomatøs polypose – se *Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer (DKS og DSMG 2020)*. De kliniske kriterier for FAP kan ses i tabel 1. Den genetiske rådgivning retter sig især mod afficerede familiemedlemmer og disses førstegradsslægtninge ("risikopersoner"). Disse orienteres og henvises til relevante tiltag. Når ætiologien ikke er kendt, er der ikke mulighed for prænatal diagnostik, men afficerede og risikopersoner kan dog udnytte muligheden for æg- eller sæddonation. I en familie, hvor et eller flere familiemedlemmer har polypose, men ingen har >100 polypper, og hvor der ikke kan påvises en patogen genvariant, kan der alligevel være indikation for at anbefale koloskopikontroller iht. anbefalingerne vedrørende "Polypose uden kendt ætiologi" – se *Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer (DKS og DSMG 2020)*.

Indikation for genetisk udredning

Der er indikation for at henvise personer, der opfylder et eller flere af nedenstående kriterier til den regionale genetiske afdeling (for oversigt over genetiske afdelinger se Appendix 2).

- Personen har i alt haft >25 adenomer
- Personen har i alt haft >10 adenomer før 50-årsalderen
- Personen har i alt haft 3 adenomer før 30-årsalderen
- Personen har en nær slægtning med FAP eller en patogen APC-variant
- Personen har haft adenomer og/eller kolorektalcancer samt ekstraintestinale manifestationer, der er karakteristiske for APC-relateret polypose f.eks. desmoide tumorer, papillær thyoideacancer, epidermale cyste eller osteomer.
- Personen har haft en eller flere intraabdominale desmoide eller desmoide før 30-årsalderen
- Personen har kongenitte hyperpigmenterede områder i retina, der giver mistanke om association til FAP

- Familiær forekomst af >100 polypper i fundus ventriculi

GAPPS må mistænkes ved flere tilfælde af ventrikelcancer (adenokarcinom) i en familie eller/og ét tilfælde af ventrikelcancer under 50 år.

Alle med desmoider uanset alder bør henvises til kirurgisk afdeling mhp. gastro- og koloskopi for at udelukke FAP

Hvis patienten/familien er genetisk udredt før 2017 uden fund af genetisk ætiologi, bør patienten genhenvises, da genteknologien er blevet bedre, og vi i dag kender flere gener relateret til polypose (Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer (DKS og DSMG 2020)).

Klinisk opfølgning og behandling af GI-manifestationer

FAP

Sigmoideoskopi/Koloskopi: Start 10-12 år; interval 1-3 år, afhængigt af polypbyrden. Undersøgelserne fortsættes, indtil der findes indikation for forebyggende operation, se nedenfor.

Oesofagogastroduodenoskopi: Start 25 år; interval bestemmes ud fra Spigelmanklassifikationen, se nedenfor. Der anvendes både ligeud- og sidekiggende endoskop, og der foretages eftersyn til og med 3. stykke af duodenum. Adenomer større end 10 mm eller suspekter bør fjernes ved argonplasmakoagulation (APC), endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller endoskopisk papillektomi. Adenomer mindre end 10 mm kan fjernes eller blot biopteres mhp. fastlæggelse af morfologi og dysplasi grad. Papilla Vateri biopteres, såfremt resultatet har konsekvens for behandling, men hvis man har besluttet sig for observation, papillektomi eller operation undlades biopsi af hensyn til risiko for pancreatitis. Der kontrolleres livslangt iht. Spigelmanstadiet (25, 26). Intervallerne forkortes ved periampullær affektion (25). Efter fjernelse af et *ventrikeladenom* (bekræftet ved histologisk undersøgelse) kontrolleres med gastroskopi indledningsvist med 6 måneders interval stigende op til 2 års mellemrum afhængigt af størrelse og dysplasi grad.

Spigelman score	Spigelman stadium	Overvågningsinterval / år
0	0	5
1-4	I	2-3
5-6	II	1-3
7-8	III	6-12 måneder
9-12	IV	6 måneder / kirurgi

Beregning af Spigelman Score (26)

Fund i duodenum	1 point	2 point	3 point
Antal adenomer	1-4	5-20	>20
Maksimal størrelse /mm	1-4	6-10	>10
Histologi	Tubulær	Tubulovilløs	Villøs
Dysplasi	Lav		Høj

Behandling: Ved klassisk FAP er kirurgisk behandling i form af kolektomi med enten ileorektal anastomose (IRA) eller iloanal anastomose med J-pouch reservoir afhængigt af rektal involvering, kolektomi eller proctokolektomi den eneste behandling, som effektivt kan hindre fremtidig kolorektal cancer. Den kirurgiske behandling er en højt specialiseret funktion, der udføres på hospitalerne i Aarhus, Odense og Hvidovre. Tidspunktet for operation vil være 15-18 årsalderen, idet risikoen for cancerudvikling først begynder at stige omkring det 18. år. Operation i tidligere alder kan være indiceret, hvis der er betydende polyppbyrde. Det præcise tidspunkt for operation

af børn vælges i samråd mellem patienten, forældrene og kirurgen på basis af de kliniske fund. Voksne opereres, når diagnosen er stillet, og her kan proctokolektomi være et alternativ til de to andre operationsmetoder.

A-FAP

Opfølgning baserer sig på en klinisk risikovurdering af den enkelte familie (Tabel 2). Generelt indledes med en koloskopi ved 18-årsalderen og gastroskopi ved 35-årsalderen. Der er ikke nødvendigvis indikation for profylaktisk kirurgi, og regelmæssige endoskopiske undersøgelser kan være sufficient overvågning. Kontrolprogrammet beslutes ved fælles MDT mellem bl.a. mavetarmkirurgisk og klinisk genetisk afdeling.

FAP-familier uden en kendt ætiologi

I de familier, hvor der ikke kan påvises en disponerende genvariant, bør der tilbydes kontrol til 1.-gradslægtninge herunder patientens eventuelle børn (i Tabel 2 benævnt "FAP-risikopersoner"). Kontrolprogrammet påbegyndes i 10-12-årsalderen og tilpasses individuelt i forhold til polyppbelastning. Hvornår en risikoperson afsluttes, vil være et klinisk skøn, men hvis en risikoperson ved 50-60-årsalderen ikke har udviklet over 10 adenomer, er det meget lidt sandsynligt, at personen er disponeret.

GAPPS

Gastroskopi: Start 15 år; interval 1 år. Når polypper konstateres, da evt. kortere interval. Der udføres biopsi af polypper – ved fund af dysplasi anbefales gastrektomi. Undersøgelserne fortsættes, indtil der er indikation for profylaktisk gastrektomi. Patienterne følges for duodenale manifestationer efter gastrektomi. Vi foreslår inspektion af duodenum i henhold til Spiegelmann.

Postoperativt anbefales endoskopisk overvågning af duodenum, hvor det anbefales at rekonstruktionen foretages på en sådan måde at adgangen til duodenum lettes, f.eks. som end-to-side esophago-jejunal anastomose med Braun side-to-side jejunostomi med kort afferent slynge.

Koloskopi: se tabel 2.

Tabel 2 Oversigt over GI-kontrol

	Koloskopi		Oesofagogastroduodenoskopi	
	Start alder	Interval	Start-slut alder	Interval
FAP	10-12 år - indtil operation. Som oftest udføres sigmoideoskopi/koloskopi ved første undersøgelse.	1-3 år	25 år - livslangt	Følger Spiegelmann-kriterierne
A-FAP	Baseline ved 14-18 år. ¹⁾	1-3 år	35 år - livslangt	Følger Spiegelmann-kriterierne
GAPPS	MDT-beslutning ²⁾	MDT-beslutning	15 år - livslangt el. indtil prof. gastrektomi	Årligt evt. hyppigere ved fund af dysplasi i ventriklen
FAP-risikopersoner ³⁾	10-12 år - eller til operation (FAP-program). Som oftest startes med sigmoideoskopi. ⁴⁾	2-5 år evt. individuel vurdering	Kun indiceret hvis kolonadenomer påvises	

1) Endelig beslutning om kontrolprogram træffes ud fra en vurdering af klinisk præsentation og familiehistorie evt. ved MDT-konference mellem relevante faggrupper, herunder genetikere og kirurger
2) MDT-konference mellem relevante faggrupper, herunder genetikere og kirurger. Nogle foreslår koloskopi hvert 5. år.
3) Dvs. 1.-gradslægtninge til personer, hvor der ikke kan påvises en patogen variant i APC
4) Hvornår en risikoperson afsluttes vil være et klinisk skøn, men hvis en risikoperson ved 50-60 års alderen ikke har udviklet over 10 adenomer, er det meget lidt sandsynligt at personen er disponeret

Kontrol efter operation

Efter IRA

Omkring 3 måneder efter operationen foretages sigmoideoskopi, som ofte viser en spontan regression af adenomerne, som kan vare flere år. Det anbefales kun at fjerne polypper, der er større end ca. 5 mm med slynge og argonplasmakoagulation. De største polypper sendes til histologisk undersøgelse.

Livslang endoskopisk kontrol med intervaller fra 3 til op til højst 12 måneder, afhængigt af antal, størrelse og dysplasi-grad af polypperne. Man bør som udgangspunkt ikke tilstræbe en totalt polypfri rektum, da multiple koagulationer på lang sigt giver risiko for funktionelle problemer pga. tiltagende ardannelse samt vanskeligheder ved evt. reoperation med konvertering til J-Pouch. Udvikles der svær dysplasi, bør snarlig rektumfjernelse og konvertering til JP drøftes med patienten. Fertiliteten er ikke nedsat efter IRA, og graviditet og fødsel forløber normalt.

Efter kolektomi med J-Pouch reservoir

Der anbefales livslang kontrol én gang årligt med pouchskopi og anoskopi på grund af risikoen for adenomdannelse i pouchen og svarende til den pouch-anale anastomose (27). Hos nogle kan intervallerne dog udvides ud fra en individuel vurdering.

Forebyggende medicinsk behandling

Der er ikke evidens for forebyggende medicinsk behandling mod udvikling af adenomer på nuværende tidspunkt.

Kontrol og behandling af ekstrakoloniske manifestationer

Desmoider

Desmoider i bugvæggen og perifert behandles primært kirurgisk. Indikationerne vil være kroniske smerter, kronisk subileus eller andre trykgener. Kirurgisk fjernelse af intra- eller retroperitoneale desmoider frarådes generelt pga. indvækst omkring større centrale kar, som indebærer risiko for alvorlige peroperative komplikationer med livstruende blødning, samt en betydelig risiko for korttarmssyndrom. Desuden er recidivtendensen betragtelig selv efter radikal excision (28, 29). I tilfælde af tyndtarmsileus anbefales det derfor at undlade forsøg på resektion af store desmoider og i stedet anlægge en eller flere entero-enterostomier. Ureterkompression kan nødvendiggøre indsættelse af J-J kateter. Medicinsk behandling og kontrol af store intra- eller retroperitoneale desmoider varetages af onkologiske specialafdelinger.

Duodenale adenomer

Duodenale adenomer i Spigelman stadium I-III kan generelt observeres endoskopisk med biopsitagning. Dog anbefales polypektomi, EMR eller APC af adenomer over 10 mm. Endoskopisk papillektomi kan ligeledes overvejes, hvis papilla Vateri er afficeret. Ved Spigelman stadium IV eller blot svær dysplasi bør der foretages endoskopisk ultralydskanning for at udelukke invasiv vækst, hvorefter man tilstræber komplet polypektomi med APC og EMR. Hvis dette ikke er muligt eller i tilfælde af hurtigt recidiv ved Spigelman stadium IV, bør kirurgisk behandling drøftes med patienten. Dette ligeledes ved større adenomer, som ikke kan fjernes endoskopisk. Behandlingen består enten i pylorusbevarende duodenektomi, som i Danmark traditionelt har været gjort på Rigshospitalet, duodenotomi med polypektomi eller pankreatiko-duodenektomi a. m. Whipple på et lever-pancreascenter.

Duodenalt karcinom

Behandles, hvis resektabel, med pankreatiko-duodenektomi a. m. Whipple på lever-pancreascenter.

Osteomer

Store osteomer i ansigtet kan fjernes kirurgisk (henvisning til Plastikkirurgisk eller kæbekirurgisk afdeling), hvis de giver funktionelle eller kosmetiske problemer.

Epidermoidcyster

Kan excideres

Thyreoidea

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) anbefaler palpation af gl. thyroidea i forbindelse med de årlige endoskopiske kontroller og ved abnormt fund anbefales henvisning til udredning iht. gældende DES retningslinje (30).

Prognose

I Danmark er den mediane levetid 17 år længere for screeningsdetekterede FAP-patienter end for probander (72 år vs. 55 år), hvilket understreger vigtigheden af klinisk og genetisk opsporing blandt førstegradsslægtninge (7). For FAP-patienter diagnosticeret med KRC er den gennemsnitlige overlevelse 10 år (7). Prognosen for GAPPS er ukendt, men formodes at være på linje med baggrundsbefolkningen, såfremt c. ventriculi forhindres ved gastrektomi.

Metode og evidensniveauer

Der er gennemført relevante litteratursøgninger, og alle medlemmer i arbejdsgruppen blev enige i hver enkelt anbefaling. Guidelinen er godkendt af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik samt Dansk Kirurgisk Selskab efter en høringsperiode blandt selskabernes medlemmer.

Registrering i polyposeregistret

Polyposeregistret på Hvidovre Hospital blev oprettet i 1971. Registret omfatter oplysninger om danske FAP- og A-FAP-patienter og deres familiemedlemmer.

Efter genetisk udredning, indberetter genetikeren de opnåede data til registreret

Formålet med registret er:

- At koordinere den forebyggende undersøgelse og behandling af medlemmer af familier med FAP eller A-FAP, således at alle, der kan have arvet sygdommen, bliver undersøgt og opereret i tide.
- At tilbyde information og rådgivning om sygdommen til patienter med FAP eller A-FAP, til deres slægtninge og til læger.
- At fungere som basis for forskning i sygdommen. Registret deltager i internationalt samarbejde gennem medlemskaber i International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) samt European Hereditary Tumour Group (EHTG).

En patientinformationsbrochure er udarbejdet i samarbejde mellem registret, Kræftens Bekæmpelse og Polyposepatientforeningen. Brochuren kan rekvireres fra Kræftens Bekæmpelse, og den kan også læses på websitet www.cancer.dk. Polyposepatienter, familiemedlemmer og læger er velkomne til at henvende sig om polyposespørgsmål til:

Polyposeregistret

Gastroenheden, Kirurgisk sektion, afsnit 435

Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre

Tlf. 3862 2236

e-mail: fap@hvh.regionh.dk

www.polypose.dk

Appendix 1: Generelle anbefalinger

A	Patienter med mistanke om FAP bør henvises til genetisk rådgivning og udredning
B	Patienter med klinisk FAP eller påvist <i>APC-variant</i> bør registres i Polyposeregistret på Hvidovre Hospital
C	Patienter, der er genetisk udredt før 2017, og hvor der ikke er påvist en variant, bør henvises til fornyet genetisk udredning
D	Kontrolprogrammet bør udføres på specialafdeling
E	Patienter i fertil alder bør forud for graviditetsønske henvises til genetisk rådgivning mhp. reproduktive muligheder
F	Patienter med FAP eller FAP-lignende tilstand bør udredes genetisk inkl. analyse af et genpanel, der både indeholder APC og andre gener relateret til polypose herunder <i>MUTYH</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLE</i> o.l.

Appendix 2: Oversigt over relevante kirurgiske og genetiske afdelinger

Boks 1

Klinisk genetiske afdelinger:

**Klinisk Genetisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital**
Tlf. 97 66 49 99
klin.gen@rn.dk

**Klinisk Genetisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital**
Tlf. 78 45 55 10
kliniskgenetiskafdeling@auh.rm.dk

**Klinisk Genetisk Afdeling
Sygehus Lillebælt, Vejle**
Tlf. 79 40 65 56
slb.klinisk.genetisk.afdeling@rsyd.dk

**Klinisk Genetisk Afdeling
Odense Universitetshospital**
Tlf. 65 41 17 25
ode.kga@rsyd.dk

**Klinisk Genetisk Enhed
Sjællands Universitetshospital, Roskilde**
Tlf. 47 32 42 07
Ros-klin-gen@regionsjaelland.dk

**Klinisk Genetisk Afdeling
Rigshospitalet**
Tlf. 35 45 40 62
genetik.rigshospitalet@regionh.dk

Boks 2

Kirurgiske afdelinger der varetager behandling af FAP:

**Gastroenheden
Hvidovre Hospital**
Tlf. 38 62 22 36

**Kirurgisk Afdeling A
Odense Universitetshospital**
Tlf. 65 41 51 90

**Kirurgisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital**
Tlf. 78 45 32 22

**I samarbejde med AUH: Kirurgisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital**
Tlf. 97 66 11 00

Appendix 3: Operationsmetoder

Kolektomi med ileorektal anastomose (IRA) indebærer, at rektum efterlades og anastomoseres til terminale ileum. Præoperativt foretages endoskopisk spotmarkering af delingsniveauet samt fjernelse af de omkringliggende polypper. Risikoen for peroperativ nervelesion med deraf følgende seksuel dysfunktion eller vandladningsgener er <0,1%. Der må forventes grødet afføring 2-3 gange dagligt, livslangt.

Efter operationen anbefales livslang kontrol med årlig sigmoideoskopi inkl. fjernelse af nye polypper >5 mm. På trods af regelmæssig kontrol er der en kumuleret risiko for cancerudvikling på 32% efter 40 år (31, 32). En rektumcancer efter IRA vil dog – forudsat regelmæssig endoskopi – næsten altid blive diagnosticeret i et tidligt stadium, og prognosen er derfor god.

Proktokolektomi med ileoanal J-pouch (JP) indebærer fjernelse af både kolon og rektum med bevarelse af den anale sphinkter. De nederste ca. 25 cm af terminale ileum omdannes til et J-formet reservoir (J-pouch), som anastomoseres til anus. Ved denne metode reduceres risikoen for fremtidig polypdannelse i den ileoanale anastomose betydeligt, men ikke totalt (32). Ulempen ved metoden er, at operationen udføres i to seancer, idet der ved den første operation med kolektomi og konstruktion af ileoanalpouchen anlægges en midlertidig ileostomi for at nedsætte risikoen for infektiøse komplikationer ved evt. anastomoselækage. Ileostomien nedlægges ved en fornyet operation 3 måneder senere. Det endelige funktionelle resultat opnås oftest efter 6-12 måneder og indebærer bevarelse af fuld kontinens og i gennemsnit 5-6 daglige afføringer uden imperiøsitet hos mere end 90%. Det funktionelle resultat er bedst og opnås hurtigere, jo yngre patienten er. Risikoen for peroperativ nervelesion med deraf følgende seksuel dysfunktion eller vandladningsgener er <1%.

Total proktokolektomi. Hvis muligt laves rektumexstipationen som intersphinterisk dissektion. I de få tilfælde, hvor der er lav rektumcancer, foretages abdominal perineal resektion (APR). Risikoen for peroperativ nervelesion med deraf følgende seksuel dysfunktion eller vandladningsgener er lidt større end ved JP.

Valg af operationsmetode bør ske i samråd med patienten (forældrene) efter grundig information mundtligt og skriftligt. Valget sker på basis af patientens alder, polyposens sværhedsgrad (antal polypper, udbredning i kolon/rektum, dysplasi-grad) og familieanamnesen (herunder antallet af kolorektale adenomer hos de nærmeste afficerede familiemedlemmer) (33). Hos kvinder er fertiliteten efter JP (men ikke IRA) let nedsat.

Fertilitetsproblemet bør drøftes med patienten, og i nogle tilfælde kan IRA vælges som en midlertidig løsning mhp. en senere reoperation med konvertering til JP, når patienten har fået sine ønskede børn.

De generelle retningslinjer er:

IRA: Alder < ca. 25 år, < ca. 10-15 rektale adenomer < 5 mm og en familieanamnese forenelig med en fredelig fænotype, herunder A-FAP.

JP: Patienter, som ikke opfylder kriterierne for IRA (34).

Referencer

1. Lagarde A, Rouleau E, Ferrari A, Noguchi T, Qiu J, Briaux A, et al. Germline APC mutation spectrum derived from 863 genomic variations identified through a 15-year medical genetics service to French patients with FAP. *Journal of medical genetics*. 2010;47(10):721-2.
2. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Familial cancer*. 2003;2(1):43-55.
3. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):444-51.
4. Neklason DW, Stevens J, Boucher KM, Kerber RA, Matsunami N, Barlow J, et al. American founder mutation for attenuated familial adenomatous polyposis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(1):46-52.
5. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig Dis*. 2019;37(5):400-5.
6. Scott RJ, Taeschner W, Heinimann K, Muller H, Dobbie Z, Morgenthaler S, et al. Association of extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis with acetylation phenotype in a large FAP kindred. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(1):43-9.
7. Karstensen JG, Burisch J, Pommergaard HC, Aalling L, Hojen H, Jespersen N, et al. Colorectal Cancer in Individuals With Familial Adenomatous Polyposis, Based on Analysis of the Danish Polyposis Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2294-300 e1.
8. Bulow S, Lauritsen KB, Johansen A, Svendsen LB, Sondergaard JO. Gastroduodenal polyps in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(2):90-3.
9. Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BA, Langers AM, Nagengast FM, Poley JW, Hardwick JC, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. *J Med Genet*. 2018;55(1):11-4.
10. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53(3):381-6.
11. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *American journal of human genetics*. 2016;98(5):830-42.
12. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774-9.
13. McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M, Xin L, Koh C, Heller T, et al. β -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *Journal of clinical pathology*. 2016;69(9):826-33.
14. Repak R, Kohoutova D, Podhola M, Rejchrt S, Minarik M, Benesova L, et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(4):718-25.
15. Beer A, Streubel B, Asari R, Dejaco C, Oberhuber G. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) - a rare recently described gastric polyposis syndrome - report of a case. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2017;55(11):1131-4.
16. Mitsui Y, Yokoyama R, Fujimoto S, Kagemoto K, Kitamura S, Okamoto K, et al. First report of an Asian family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) revealed with the germline mutation of the APC exon 1B promoter region. *Gastric Cancer*. 2018;21(6):1058-63.
17. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM, Fockens P, Dekker E. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer*. 2013;12(1):51-6.

18. Nieuwenhuis MH, De Vos Tot Nederveen Cappel W, Botma A, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Mathus-Vliegen EM, et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):215-9.
19. Septer S, Bohaty B, Onikul R, Kumar V, Williams KB, Attard TM, et al. Dental anomalies in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2018;17(2):229-34.
20. Rehan S, Aye K. In patients with a positive family history of familial adenomatous polyposis can the condition be diagnosed from the presence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium detected via an eye examination: A systematic review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(1):98-116.
21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661422/>).
22. Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2014;49(1):82-6.
23. Spier I, Drichel D, Kerick M, Kirfel J, Horpaopan S, Laner A, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *Journal of medical genetics*. 2016;53(3):172-9.
24. <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>.
25. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(9):877-95.
26. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2(8666):783-5.
27. Friederich P, de Jong AE, Mathus-Vliegen LM, Dekker E, Krieken HH, Dees J, et al. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1237-42.
28. Yao X, Ghert M, Dickson BC, Popovic S, Purgina BM, Verma S, et al. An evidence-based guideline on the application of molecular testing in the diagnosis, prediction of prognosis, and selection of therapy in non-GIST soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Rev*. 2020;85:101987.
29. Desmoid Tumor Working G. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96-107.
30. <http://www.endocrinology.dk/index.php/2-thyroidea-sygdomme/nbv-endokrinologi-udredning-af-kruden-i-glandula-thyreoidea-thyreoideacyste-thyreoditis-thyreoideabiopsi-tumor-i-skoldbruskirtlen>. [
31. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1059-62.
32. Bulow S, Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(9):1318-23.
33. Nieuwenhuis MH, Bulow S, Bjork J, Jarvinen HJ, Bulow C, Bisgaard ML, et al. Genotype predicting phenotype in familial adenomatous polyposis: a practical application to the choice of surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(7):1259-63.
34. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006;93(4):407-17.