

## **10. Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP)** **APC-geassocieerde Adenomateuze Polyposis**

Richtlijn 2015

### **Diagnostische criteria**

- Vaststelling van een mutatie in het APC-gen
- Op klinische gronden kunnen twee typen worden onderscheiden
  - Klassieke FAP: >100 adenomateuze poliepen in colon en rectum
  - Attenuated FAP (AFAP): minder adenomateuze poliepen in colon en rectum (meestal 10-100); ontwikkeling op hogere leeftijd; NB soms binnen een familie, patiënten met FAP en met AFAP

### **Kenmerken**

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- 1% van alle gevallen van colorectaal carcinoom (CRC)

Kliniek:

- Klassieke FAP: adenomateuze poliepen ontstaan op een leeftijd tussen 10 en 30 jaar; bij 70-80% zijn de poliepen gelokaliseerd in het linker colon en rectum; indien geen profylactische operatie wordt verricht, ontstaat in bijna 100% van de gevallen CRC gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar
- AFAP: het cumulatieve risico op CRC is ongeveer 70% op 80-jarige leeftijd; de gemiddelde leeftijd van diagnose van adenomen is 44 jaar en van CRC 56 jaar; de adenomen zijn voornamelijk gelokaliseerd in het rechter colon

Andere afwijkingen:

- Poliepen in maag, vooral fundic gland poliepen (25-60%), soms adenomen (antrum)
- Duodenum: adenomateuze poliepen (35-90%), duodenum-carcinoom (5-10%)
- Desmoidtumoren (15%)

- Osteomen (75-90%), congenitale hypertrofie van het retina pigment epitheel (CHRPE) (60-90%), epidermoïd cysten (50%), schildkliercarcinoom (vooral bij vrouwen; risico onbekend), hepatoblastoom (op kinderleeftijd; <1%), hersentumoren (<1%), zelden tumoren van pancreas, galwegen en bijnieren

Genetische basis:

- *APC*-gen; 15-25% van FAP patiënten heeft een de novo mutatie (ouders niet aangedaan), bij 25% daarvan somatisch mozaïcisme (*APC*-mutatie aanwezig in een deel van de lichaamscellen)
- Bij AFAP bevindt de *APC*-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen

### Beleid

- Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek:
- Nieuwe patiënten indien zij voldoen aan één van de volgende criteria:
  - Cumulatief  $\geq 10$  adenomen met of zonder CRC bij patiënt <60 jaar
  - Cumulatief  $>20$  adenomen met of zonder CRC bij patiënt <70 jaar
- Familieleden van *APC*-mutatiedragers

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Detectie van mutatie in *APC*-gen in circa 80% van families met klassieke FAP
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij eerstegraads familieleden vanaf 10-12 jaar bij FAP en vanaf 18 jaar bij AFAP

Periodiek onderzoek:

- Bij mutatiedragers en eerstegraads familieleden van mutatiedragers:
  - Sigmoidoscopie 1x per 2 jaar vanaf 10-12 jaar
  - Gastroduodenoscopie vanaf 25-30 jaar, frequentie 1x per 6 maanden tot 5 jaar, afhankelijk van Spigelmanclassificatie (zie tabel 1 en 2)

- Bij AFAP:
  - Coloscopie 1x per 2 jaar vanaf 18 jaar
  - Gastroduodenoscopie vanaf 25-30 jaar, frequentie 1x per 6 maanden tot 5 jaar, afhankelijk van bevindingen (zie tabel 1 en 2)

Tabel 1. Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman

criterium	1 punt	2 punten	3 punten
Aantal poliepen	1-4	5-20	>20
Max. grootte poliepen	1-4 mm	5-10 mm	>10 mm
Histologie	tubulair	tubulovilleus	villeus
Dysplasie	laaggradig	laaggradig	hooggradig

Spigelman classificatie op basis van totaal aantal punten:

- 1-4 punten: stadium I
- 5-6 punten: stadium II
- 7-8 punten: stadium III
- 9-12 punten: stadium IV

Tabel 2. Surveillance intervallen voor follow-up van het duodenum bij FAP

Spigelman stadium	Interval
I (of 0:geen poliepen)	5 jaar
II	3 jaar
III	1 jaar
IV	6 maanden, overweeg behandeling

### Behandeling en follow-up:

- De zorg voor polyposis patiënten dient in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

- Colorectale polyposis

Colectomie met ileorectale anastomose (IRA) of procto-colectomie met ileoanale anastomose en aanleggen pouch (IPAA):

- Tijdstip operatie hangt af van aantal, grootte en mate van dysplasie van poliepen; bij klassieke FAP meestal tussen 15 en 25 jaar
- Colectomie (bij voorkeur laparoscopisch) is geïndiceerd bij alle patiënten met adenomateuze polyposis bij wie het aantal en de grootte van de adenomen adequate surveillance onmogelijk maken
- Keuze van type operatie hangt af van aantal adenomen in het rectum, leeftijd en kinderwens van patiënt, de aanwezigheid van een al dan niet gemetastaseerd rectaal carcinoom, de anale sfincterfunctie en de voorkeur van de patiënt
- Meer dan 20 adenomen in het rectum, grote poliepen (>5mm), tapijtvorming van poliepen, en hooggradige dysplasie vormen een goede indicatie voor een IPAA
- Het cumulatieve risico op rectumcarcinoom na een IRA is 24% na 30 jaar follow-up
- In het algemeen geldt dat IPAA bij klassieke FAP de aangewezen behandeling is; bij attenuated FAP wordt een IRA aanbevolen
- Follow-up van rectum/pouch: 1x per 6-12 maanden na IRA en IPAA wegens kans op ontwikkeling van nieuwe adenomen of carcinoom
- Het risico op poliepen en carcinoom in het ileum bij patiënten met een eindstandig ileostoma is laag; derhalve wordt surveillance niet geadviseerd (met als uitzondering van patiënten met een continent ileostoma)

- Duodenale polyposis:
  - Behandeling van duodenale polyposis (endoscopisch of chirurgisch) moet worden overwogen bij patiënten met Spigelman-stadium IV, een hooggradig dysplastisch adenoom of een groeiend papiladenoom
  - Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie; na deze operaties is regelmatige follow-up van aan- en afvoerende lis noodzakelijk (frequentie afhankelijk van bevindingen, zie tabel 2)
  - Chemopreventie met behulp van COX-2 remmers kan bij ernstige duodenale polyposis worden overwogen

### Website

- [www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl)

### Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)
2. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713
3. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127: 444-451
4. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD et al. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 659-663
5. Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ et al. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 225-30
6. Van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H et al. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: a nationwide retrospective cohort study. *Surgery* 2012; 151: 681-90

7. Steinhagen E, Guillem JG, Chang G et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 304-8
8. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37-42