

Familiární adenomatózní polypóza – komplexní péče o pacienty

Jiří Cyraný^{1,2}, Jan Bureš¹, Stanislav Rejchrt¹, Marcela Kopáčová¹

¹III. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Interní oddělení Oblastní nemocnice Jičín a.s.

Souhrn

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je dědičné onemocnění charakterizované výskytem četných adenomů tračnicku a konečníku. Vystavuje často svého nositele absolutnímu riziku kolorektálního karcinomu, ale i jiných extrakolických tumorů (především karcinomu duodena/Vaterovy papily a desmoidu). Vyhledávání a sledování pacientů s FAP vede prokazatelně k redukcí incidence a mortality kolorektálního karcinomu. Základními vyšetřeními jsou koloskopie/dolní endoskopie a ezofagogastroduodenoskopie včetně vyšetření přístrojem s boční optikou. Základní terapeutickou metodou je kolektomie, významnou roli však sehrává také endoskopická terapie v horní i dolní části trávicí trubice. Aktuální mezinárodní doporučení i některé nové nástroje klasifikující tíži postižení nám umožňují individuálním přístupem k pacientům efektivně snížit mortalitu související s tímto onemocněním.

Klíčová slova: familiární adenomová polypóza – kolorektální karcinom

Familial adenomatous polyposis – complex patient management

Summary

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary disease characterized by presence of numerous colorectal adenomas. It often exposes its carrier to absolute risk of colorectal cancer, but also to other extracolonic tumours (especially to duodenal cancer and desmoid). Screening and surveillance of FAP patients leads to reduction of colorectal cancer incidence and mortality. Colonoscopy/lower endoscopy and esophagogastroduodenoscopy (including use of side-viewing endoscope) are the principal examinations. Colectomy is the standard therapeutic procedure, but endoscopic therapy plays relevant role both in upper and lower gastrointestinal tract. Recent international guidelines and some new tools for severity classification enable effectively reduce the mortality related to this disease by individualized patient management.

Key words: colorectal cancer – familial adenomatous polyposis

Zdroje

Organizaci péče o nemocné s familiární adenomatózní polypózou (FAP) se věnuje celá řada doporučení, tento text vychází z následujících: doporučení evropské skupiny odborníků (tzv. Mallorca group) z roku 2008 [1], doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii z roku 2013 (European Society for Medical Oncology – ESMO) [2], která převzala s malými změnami i Americká společnost klinické onkologie v roce 2014 (American Society of Clinical Oncology – ASCO) [3]; pravidelně aktualizovaná doporučení aliance amerických onkologických center (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) [4]; doporučení American College of Gastroenterology (ACG) z roku 2015 [5] a Americké společnosti kolorektálních chirurgů (American Society of Colon and Rectal Surgeons – ASCRS) z roku 2017 [6]. Některé nové trendy ve stagingu adenomatózních poly-

póz, od kterých očekáváme prohloubení individualizace diagnostiky a terapie, nejsou zatím součástí těchto doporučení: Mezinárodní společnost pro gastrointestinální hereditární nádory (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours – InSiGHT) navrhla klasifikaci závažnosti kolorektální polypózy – IPSS (InSiGHT polyposis staging system) [7]; při použití zavedené Spigelmanovy klasifikace duodenálního postižení [8,9] můžeme nově zohlednit postižení Vaterovy papily [10].

Úvod

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je dědičné onemocnění charakterizované výskytem četných adenomů tračnicku a konečníku. Onemocnění je zodpovědné za méně než 1 % kolorektálních karcinomů v populaci, riziko této malignity pro neléčeného postiženého je však prakticky absolutní, často do 50 let věku (v případě kla-

sické FAP). Součástí tohoto multisystémového onemocnění jsou také extrakolické manifestace, ať už s maligním potenciálem – duodenální nádory, desmoidy, nádory štítné žlázy, mozku či jater nebo benigní – vrozená hypertrofie pigmentového epitelu sítnice (Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium – CHRPE), žaludeční polypy z fundických žlázek, nadpočetné zuby, odontomy, osteomy, epidermoidní cysty, adenomy nadledvin atd. Onemocnění postihuje stejně často muže i ženy s prevalencí 2,3–3,2 případů na 100 000 obyvatel (v klasické formě).

Z pohledu fenotypického dělíme onemocnění na klasickou FAP s výskytem 100 a více synchronních adenomů kolorekta v mladém věku (většinou do 40 let) a atenuovanou FAP (Attenuated Familial Adenomatous Polyposis – AFAP) s arbitrárně stanoveným počtem polypů 10–99 a často pozdějším nástupem onemocnění. V každém případě kolorektálního karcinomu i kumulativním výskytu více než 10 kolorektálních adenomů bychom měli zvažovat hereditární charakter s přihlédnutím k věku manifestace onemocnění, počtu pre/neoplastických lézí včetně extrakolických a rodinné anamnéze [5]. Rozdělení na klasickou a atenuovanou formu je v klinické praxi často nevyhraněné.

Genetika

Z pohledu genetického můžeme onemocnění dělit na formu autosomálně dominantní – vázanou na APC (Adenomatous Polyposis Coli) gen, a autozomálně recesivní – vázanou na gen MUTYH (MYH-Associated Polyposis – MAP). Průkaz mutace není podmínkou diagnózy FAP. Pozitivní mutační analýza především umožňuje presymptomatickou diagnostiku v postižených rodinách (event. prenatalní testování), případně korelaci mezi genotypem a fenotypem onemocnění (závažnost polypózy včetně rektální, riziko desmoidu). Genetická kon-

zultace a analýza má být zvažována při kumulativním výskytu více než 20 adenomů, případně i menším počtu s dalšími rizikovými faktory (viz výše), genetické vyšetření u dětských pacientů je indikováno většinou ve věku puberty [6].

Strategie genetické analýzy je vedena typem dědičnosti: v případě dominantního typu (nebo de novo výskytu klasického fenotypu) je preferována analýza APC genu (standardně metodou přímé sekvenace), při negativním výsledku pokračujeme analýzou MUTYH genu (nejdříve detekcí nejčastějších mutací, event. následně sekvenací). Pokud je obraz dědičnosti recesivní (nebo de novo atenuovaný fenotyp), postupuje se opačně [2].

APC je tumor supresorový gen, jeho proteinový produkt je součástí signální cesty Wnt. K vývoji adenomů dochází při somatické mutaci druhé alely u jedince s první alelou zděděnou ve zmutované formě. Je známo velké množství různých mutací, většinou bodových, jejich výskyt nemá etnickou vazbu [11]. Existují korelace mezi typem mutace a klinickým fenotypem, jejich klinická aplikace je však limitována (jak uvedeno níže). U části pacientů s negativní rodinnou anamnézou předpokládáme vznik onemocnění de novo (kolem 20 %) nebo na základě mozaicismu.

MAP je fenotypem podobná AFAP s velmi řídkým výskytem extrakolických projevů, častý je výskyt pilovitých polypů (někteří pacienti splní kritéria pilovité polypózy). Genetickým podkladem MAP je bialelická mutace genu MUTYH (gen kódující protein mutY-homolog, součást systému pro opravy oxidativního poškození DNA). V kavkazoidní populaci se jedná nejčastěji (v 80 %) o missence mutace p.G382D a p.Y165C [11].

Pravděpodobnost průkazu mutace v jednotlivých skupinách dle tíže kolonické polypózy (počet polypů > 1 000, 100–999, 10–99, < 10) byla pro APC gen 80, 56, 10 a 5 %, pro MUTYH gen 2, 7, 7 a 4 % [12].

Tab. 1. Přehled vyhledávání a sledování u pacientů s familiární adenomovou polypózou. Upraveno dle [1–6]

orgán		zahájení (rok věku)	interval (roky)	metoda, poznámky
kolorektum	FAP	10–15	1–2*	koloskopie (u klasické FAP lze iniciálně sigmoideoskopii)
	AFAP, MAP	18–20		každý 1 rok od diagnózy polypózy každý 1 rok u pahýlu rekta a ileo-pouch-anální anastomózy každé 2 roky u ileostomie*
duodenum žaludek		25 nebo od diagnózy polypózy	0,25–5**	ezofagogastroduodenoskopie včetně vyšetření přístrojem s boční optikou a náhodné biopsie případných polypů z fundických žlázek
intraabdominální desmoid		od diagnózy polypózy	1	palpace a ke zvážení MRI u rizikových pacientů po kolektomii
štítná žláza		25-30	1	palpace, sonografie krku

*dále možno dle IPSS klasifikace – viz tab. 4–7

**dále dle Spigelmanovy klasifikace – viz tab. 2 a tab. 3

AFAP – atenuovaná familiární adenomová polypóza FAP – klasická familiární adenomová polypóza MAP – MUTYH asociovaná adenomová polypóza MRI – zobrazení magnetickou rezonancí IPSS – InSiGHT polyposis staging systém

V současné době byly rozpoznány ještě další typy adenomatózních polypóz: NAP (NTHL1-asociovaná polypóza), PPAP (Polymerase Proofreading Asociated Polyposis) vázaná na geny POLD1 a POLE, CMMR-D (Constitutional Mismatch Repair Disorder), MSH3-asociovaná polypóza; některé se svým fenotypem blíží Lynchovu syndromu. Roli mohou v některých případech hrát i mutace v promotoru 1B genu APC, kterým přičítáme i jiné hereditární syndromy jako gastrický adenokarcinom a proximální polypóza žaludku (Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach – GAPPS) [13].

Vyhledávání a sledování kolorektální polypózy

Riziko kolorektálního karcinomu dosahuje u pacientů s klasickou FAP 100 %, u AFAP asi 70 % [5]. Screening u pacientů s FAP vede k prokazatelné redukci incidence kolorektálního karcinomu z 50–70 % u symptomatických jedinců na 3–10 % a k následnému snížení mortality [1]. U jedinců z postižených rodin je doporučeno provádět dolní endoskopii v intervalu 1–2 roky (tab. 1). Toto sledování by mělo být zahájeno u klasické formy FAP v 10–15 letech, u AFAP a MAP v 18–20 letech [6], pokud se objeví relevantní příznaky dříve. Preferovaným vyšetřením je pankoloskopie, v rodinách s klasickou FAP s postižením rekta lze pro iniciační screening použít sigmoideoskopii. Při negativních nálezech v tomto sledování pokračujeme do 40 let, následně prodlužujeme interval na 3–5 let do 50 let věku; pokud nejsou adenomy prokázány, interval se prodlužuje na 10 let (jako v populaci s průměrným rizikem). U nositelů mutace a při průkazu adenomů je koloskopie indikována v intervalu 1 roku po celý život nebo do kolektomie (III, A-B) [1–5], pokud je kolektomie odkládána, jsou nutné kratší intervaly (tab. 4 a tab. 5, s. XXX) [7]. Další sledování po kolektomii je doporučeno dolní endoskopií nejméně každoročně (každé 1–2 roky u AFAP [3]), intervaly by však měly být individualizovány dle aktuální situace: kontroly pahýlu rekta až po 3 měsících (tab. 6 a tab. 7, s. XXX) [1,7], kontroly ileálního pouče a anastomózy až po 6 měsících [3], kontroly ileostomie jsou doporučeny po 2 letech. Klasifikační systém IPSS dosud není zahrnut v žádném doporučeném postupu. Podmínkou je kvalitní koloskopie po dostatečné přípravě včetně pečlivého vyšetření anální přechodové zóny s případným zbytkem cylindrického epitelu u pacientů s ileálním pouchem.

Vyhledávání a sledování duodenální a žaludeční polypózy

Duodenum je v průběhu života u nemocných s FAP postiženo adenomy ve více než 95 %, celkové riziko karcinomu duodena/Vaterovy papily dosahuje 5 %, u pacientů s nejtěžším postižením IV. stupně dle Spigelmana toto riziko však narůstá na 36 % v průběhu 10 let [5]. Základním vyšetřením je ezofagogastroduodenoskopie včetně vyšetření oblasti Vaterovy papily přístrojem s boční optikou [5] (nebo s použitím transparentního nástavce [14]), tab. 1. Screening má být zahájen ve věku 25 let [6] nebo věku diagnózy polypózy (co nastane dříve), vyšetření je při normálním nálezu opakováno po 4–5 letech (III, B). Při nálezu adenomů je další sledování určováno tíží postižení dle modifikované Spigelmanovy klasifikace (tab. 2 a tab. 3) [8,9]: pacienti s lehkou adenomatózou (I.–II. stupeň) v intervalu 1–3 roky, nemocní s postižením III. stupně po 6–12 měsících. Pacienti s duodenální adenomatózou IV. stupně by měli být sledováni v krátkých intervalech maximálně 6 měsíců specialistou [4,5] se zkušenostmi v pokročilé endoskopické terapii a se zkušenostmi v indikování profylaktického chirurgického výkonu v této oblasti (III, B). Postižení Vaterovy papily se ukazuje být nezávislým rizikovým faktorem vývoje karcinomu duodena, což je možné promítnout do managementu zařazením pacienta do skupiny o stupeň vyšší v případech průkazu adenomu papily [10]. Při těžké duodenální adenomatóze také zvažujeme vyšetření jejunu kapslovou enteroskopií (pozor na riziko retence kapsle při současném desmoidu) nebo MR enterografi (IV, C). Hlubokou enteroskopií indikujeme při nálezu polypu jejunu většího než 10 mm [15,16], nebo při podezření na významné polypy v proximálním jejunu u pacientů po duodeno/pankreatektomii, které jsou jinou metodou nedostupné.

Tab. 3. Závažnost duodenální adenomatózy (Spigelmanova klasifikace). Upraveno podle [8,9]

stadium	klasifikace (body)	frekvence kontrol
0	0	4–5 roků
I	4	2–3 roky
II	5–6	1–3 roky
III	7–8	6–12 měsíců
IV	9–12	3–6 měsíců

Tab. 2. Závažnost duodenální adenomatózy (Spigelmanova klasifikace). Upraveno podle [8,9]

ADENOMY				KLASIFIKACE
počet	velikost (mm)	histologie	dysplazie	body
1–4	1–4	tubulární	nízkého stupně	1
5–20	5–10	tubovilózní		2
> 20	> 10	vilózní	vysokého stupně	3

Polypy žaludku se objevují u pacientů s FAP až ve 100 %. Kumulativní riziko karcinomu žaludku je však nižší než 1 %. Polypy jsou většinou z fundických žlázek, lokalizované v těle a fundu žaludku, často mnohočetné, nezřídka s nízkým stupněm dysplazie a nečiní klinické potíže. Adenomový charakter mají polypy jen v přibližně 10 %, jsou většinou lokalizovány v antru a měly by být endoskopicky odstraněny, pokud je to možné. V opačném případě (a pokud je přítomen vysoký stupeň dysplazie nebo karcinom) je indikován chirurgický výkon. Polypy by měly být při dispenzární horní endoskopii biopsiovány, v případě četných polypů z fundických žlázek alespoň náhodně [5].

Vyhledávání a sledování extraintestinálních nádorů

Desmoid se u nemocných objevuje až v 15 %, často v lokalizaci intraabdominální nebo postihující břišní stěnu (parietální). Častěji se objevuje u žen, precipitujícím faktorem může být chirurgický výkon [17]. Kromě palpce břicha a pečlivého hodnocení symptomů při každoročních klinických kontrolách pátráme po desmoidu u rizikových nemocných (především s pozitivní rodinnou anamnézou a rizikovou mutací mezi kodony 1 444–1 580) nejlépe s použitím MRI, první vyšetření je vhodné 1–3 roky po kolektomii, následně v intervalu 5–10 let (IV, B) [1,4].

Papilární karcinom štítné žlázy se objevuje u pacientů s FAP v asi 2 % [5]. Kromě palpačního vyšetření krku v rámci klinické kontroly je vhodné i ultrasonografické

(USG) vyšetření v ročním intervalu od 25–30 let věku (IV, C), zvláště u žen [6,18].

Hepatoblastom se objevuje u dětí s FAP nejčastěji v prvních 5 letech života, vyskytuje se do 2 %. Indikováno je stanovení α -fetoproteinu a USG vyšetření břicha v intervalu 2 let do 7 let věku [4].

Vyhledávání ostatních malignit není rutinně indikováno kromě ročního klinického vyšetření (karcinom pankreatu – riziko 1,7 %; nádory centrálního nervového systému – riziko do 2 %) [4].

Terapie kolorektální polypózy

Hlavním cílem terapie je eliminovat riziko vzniku kolorektálního karcinomu endoskopicky nebo chirurgicky. Konvenčním léčebným postupem je odstranění tračnicku – kolektomie. Za absolutní indikaci kolektomie je považován kolorektální karcinom nebo podezření na něj a významné příznaky u pacienta s adenomatózní polypózou. Relativní indikací je přítomnost četných adenomů o velikosti > 6 mm, signifikantní nárůst počtu adenomů v čase, přítomnost vysokého stupně dysplazie a neschopnost adekvátních kontrol vzhledem k vysokému počtu polypů [5]. Většina pacientů s klasickou FAP podstoupí kolektomii mezi 15 a 25 roky věku (late teens or early twenties). Profylaktický výkon je prováděn buď jako proktokolektomie s ileo-pouch-anální anastomózou (Ileal Pouch-Anal Anastomosis – IPAA) nebo kolektomie s ileo-rektální anastomózou (IleoRectal Anastomosis – IRA). IPAA je obecně preferovaným postupem, který minimalizuje riziko karcinomu včetně rekta. Na

Tab. 4. Závažnost polypózy tračnicku (IPSS – InSiGHT Polyposis Staging System). Upraveno podle [7]

stadium	popis
0	< 20 polypů, všechny < 5 mm
1	20–200 polypů, většina < 5 mm, žádný > 10 mm
2	200–500 polypů, < 10 polypů > 10 mm
3	500–1 000 polypů nebo jakýkoliv počet jestliže je 10–50 polypů > 10 mm a přístupných ke kompletní polypektomii
4	> 1 000 polypů a/nebo jakékoliv polypy splývavě rostoucí a nevhodné k jednoduché polypektomii; vysoký stupeň dysplazie; invazivní karcinom

Tab. 5. Závažnost polypózy tračnicku (IPSS – InSiGHT polyposis staging systém). Upraveno podle [7]

stadium	intervence	poznámky
0	koloskopie za 2 roky	biopsie na počátku k verifikaci histologie; výběrově polypektomie (není jasně indikováno)
1	koloskopie za 1 rok	lze zvažovat kolektomii, zvláště při vysokém počtu polypů
2	koloskopie za 1 rok polypektomie preferována	odstranění velkých polypů nezbytné, pokud je cílem oddálení kolektomie alternativně zvážit kolektomii
3	koloskopie za 6–12 měsíců nebo zvážit kolektomii	odstranění velkého počtu velkých polypů obhajitelné pouze v případě jasných důvodů oddálení kolektomie
4	prokto/kolektomie jasně indikována během 3 měsíců až 1 roku	jakékoliv oddálení kolektomie musí být vysoce individualizováno a založeno na závažných okolnostech

druhou stranu se jedná o komplexnější proceduru často s nutností dočasného ileostomatu, s vyšším rizikem nepříznivého ovlivnění fertility, sexuálních funkcí a mikce a s variabilními funkčními výsledky stran četnosti a kontinence stolice. Při volbě typu operace tedy zvažujeme více faktorů: tíži rektálního postižení, rodinnou anamnézu, pohlaví, věk, plánování rodičovství, riziko desmoidu, lokalizaci mutace a schopnost spolupracovat v endoskopických kontrolách. Doporučenou hranicí pro indikaci IPAA je počet rektálních polypů > 20 [5], jejich velikost > 30 mm a přítomnost vysokého stupně dysplazie [6]. IPAA preferujeme u mutace asociované s těžkým kolorektálním fenotypem – především lokalizované mezi kodony 1 250 a 1 464. U pacientů se špatnou funkcí svěračů a s karcinomem distálního rekta zůstává výkonem volby proktokolektomie s terminální ileostomií.

Při atenuovaném kolonickém fenotypu lze větší polypy odstranit endoskopicky, a tím oddálit a v některých případech i zcela odvrátit nutnost kolektomie (down-staging). Individualizovat přístup nám umožňuje 5stupňová škála závažnosti polypózy tračníku IPSS (InSiGHT Polyposis Staging System), tab. 4–7 [7].

Terapie extrakolických projevů

Pokud se podaří eliminovat riziko kolorektálního karcinomu, postižený je ohrožen především karcinomem duodena/Vaterovy papily a desmoidem.

Screening umožňuje identifikovat pokročilou duodenální adenomatózu s nejvyšším rizikem vývoje do kar-

cinomu (viz výše). Adenomy lze ošetřit endoskopicky, včetně postižení Vaterovy papily, a snížit tak riziko malignity (IV, B). Endoskopickému řešení adenomu Vaterovy papily by mělo předcházet endosonografické vyšetření [19]. Endoskopická léčba (endoskopická slizniční resekce, endoskopická papilektomie) by měla být zaměřena na větší polypy (> 10 mm [1], vilózní, s vysokým stupněm dysplazie [4]), výkony jsou zatíženy nemalým rizikem komplikací: především odloženým krvácením (20 % [20]) a akutní pankreatitidou po papilektomii (20 % [21]). Endoskopické výkony by měly být prováděny preferenčně v celkové anestezii, endoskopisty zkušenými v technice a s maximálním důrazem na prevenci komplikací (léčba inhibitory protonové pumpy a zajištění pankreatického vývodu po papilektomii stentem). Chirurgickými alternativami jsou polypektomie z duodenotomie a cefalická duodeno-pankreatektomie, vysoce specializovaná centra provádějí i pankreas šetřící totální duodenektomii [22].

Desmoidní tumor je pomalu a infiltrativně rostoucí mezenchymální nádor bez schopnosti metastazovat, svým intraabdominálním růstem (častým u FAP) však ohrožuje průchodnost gastrointestinálního traktu a jeho cévní zásobení. Nádor má variabilní přirozený průběh a vysoké riziko recidivy – na prvním místě je konzervativní terapie sulindacem v kombinaci s antiestrogeny (III, C), případně chemoterapie (doxorubicin + dakarbazin nebo metotrexát + vinblastin) nebo radioterapie (III, B). Role chirurgie je kontroverzní (III, B): operace intra-

Tab. 6. Závažnost polypózy konečníku (IPSS – InSiGHT polyposis staging systém). Upraveno podle [7]

stadium	popis
0	< 10 polypů, všechny < 5 mm
1	10–25 polypů, většina < 5 mm, žádný > 10 mm
2	10–25 polypů, pokud některý > 10 mm, pak přístupný ke kompletnímu odstranění
3	> 25 polypů přístupných ke kompletnímu odstranění nebo jakýkoliv neúplně odstraněný přisedlý polyp nebo jakákoliv známka vysokého stupně dysplazie i v případě kompletního odstranění
4	> 25 polypů nepřístupných ke kompletnímu odstranění nebo jakýkoliv neúplně odstraněný přisedlý polyp s vysokým stupněm dysplazie; invazivní karcinom

Tab. 7. Závažnost polypózy konečníku (IPSS – InSiGHT polyposis staging systém). Upraveno podle [7]

stadium	intervence	poznámky
0	dolní endoskopie za 1 rok	
1	odstranění polypů dolní endoskopie za 1 rok	chemoprevence ke zvážení
2	dolní endoskopie za 6 měsíců polypektomie preferována	odstranění velkých polypů jasně nezbytné chemoprevence cenná
3	dolní endoskopie za 3–6 měsíců zvážit proktektomii	velké polypy musejí být odstraněny vhodný druhý názor na management polypů
4	proktektomie/revize pouče ± ileostomie jasně indikována během 3 měsíců	jakékoliv oddálení operace musí být vysoce individualizováno a založeno na závažných okolnostech

abdominálního desmoidu je vzhledem k častému postižení tenkého střeva a mezenteria včetně cévního zásobení zatížena vysokým rizikem komplikací (nepřůchodnost tenua, ischemie, píštěle) a recidivy. Často jsou výsledkem rozsáhlé resekce tenua s následnou nutností domácí parenterální výživy nebo transplantace tenkého střeva. Operace intraabdominálního desmoidu je nutná u komplikací jinak neřešitelných (tenkostřevní obstrukce, perforace nebo krvácení; hydronefróza), ke zvážení je u malých dobře ohraničených nádorů [6], jinak je preferována konzervativní terapie. Jak bylo uvedeno výše: operace sama je rizikovým faktorem pro vznik desmoidu, pokud je již desmoid přítomen nebo je jeho riziko vysoké, je preferovaným výkonem proktokolektomie [17].

Chemoprevence

Chemoprevence nesteroidními antiflogistiky nezabrání vzniku polypózy, je účinná při redukci kolorektálních a duodenálních adenomů, její vliv na redukci mortality na kolorektální karcinom však nebyl prokázán [23]. Sulindac (v České republice nedostupný) je účinný v redukci kolorektálních adenomů [24], gastrointestinální nežádoucí účinky lze ovlivnit současnou medikací inhibitory protonové pumpy [6]. Celecoxib je účinný v redukci adenomů kolorekta i duodena [24], COX-2 selektivita snižuje riziko nežádoucích účinků gastrointestinálních, ale nutno zvažovat riziko kardiovaskulární. Svoji pomocnou roli tedy může sekundární chemoprevence sehrát v oddálení kolektomie nebo proktektomie a zpomalení vývoje duodenální adenomatózy u nemocných bez kardiovaskulárních rizikových faktorů (II, B). Registrace celecoxibu v dávce 2krát 400 mg denně v indikaci FAP byla v Evropě i v USA ukončena [25,26], případná preskripce je možná v režimu „off-label“ (podléhá hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv [27]). V pilotní studii prokázala eikosapentaenová kyselina (EPA-FFA) podobný účinek na redukci rektálních polyppů jako celecoxib [28].

Organizace péče – registry a centralizace

Registrace a screening vedou k redukci incidence a mortality kolorektálního karcinomu u pacientů s FAP a jejich příbuzných (II, B) [29]. V České republice je registr veden již od roku 2008 [30], od roku 2016 s podporou Ministerstva zdravotnictví a České gastroenterologické společnosti.

Péči je vhodné centralizovat do pracovišť se zkušenostmi s tímto onemocněním [4] a dostupnou multidisciplinární péčí (gastroenterolog, digestivní endoskopista, onkolog, chirurg – především kolorektální a hepatobiliární, genetik, patolog, radiolog, psycholog atd). Nejdůležitějším partnerem klinického rozhodování je samozřejmě správně informovaný a motivovaný pacient.

Práce vznikla za podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky (Rozvojový projekt Databáze registru FAP, OZS/42/4142/2016 a OZS/4/4142/2017) a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP.

Literatura

1. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57(5): 704–713. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.136127>>.
2. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi73–vi80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt209>>.
3. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33(2): 209–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1322>>.
4. [National Comprehensive Cancer Network]. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017 [updated 10.10.2017; cited 20.10.2017]. Dostupné z WWW: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf>.
5. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223–262; quiz 263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.435>>.
6. Herzig D, Hardiman K, Weiser M et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(9): 881–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000000912>>.
7. Lynch PM, Morris JS, Wen S et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(1): 115–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.12.029>>.
8. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2(8666): 783–785.
9. 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(3): 493–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.028>>.
10. Sourrouille I, Lefevre JH, Shields C et al. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? *Dis Colon Rectum* 2017; 60(11): 1137–1146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000000903>>.
11. Hegde M, Ferber M, Mao R et al. [Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee]. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med* 2014; 16(1): 101–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.166>>.
12. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012; 308(5): 485–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.8780>>.
13. Repak R, Kohoutova D, Podhola M et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(4): 718–725. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.023>>.
14. Kallenberg FG, Bastiaansen BA, Dekker E. Cap-assisted forward-viewing endoscopy to visualize the ampulla of Vater and the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2017; 49(2): 181–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-118311>>.
15. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer* 2013; 12(1): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-012-9571-1>>.

16. Pennazio M, Spada C, Eliakim R et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(4): 352–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391855>>.
17. De Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res* 2017; 37(7): 3357–3366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.11702>>.
18. Steinhagen E, Hui VW, Levy RA et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. *Am J Surg* 2014; 208(5): 764–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.03.012>>.
19. Gluck N, Strul H, Rozner G et al. Endoscopy and EUS are key for effective surveillance and management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(4): 960–966. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.08.029>>.
20. Basford PJ, Bhandari P. Endoscopic management of nonampullary duodenal polyps. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(2): 127–138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1756283X11429590>>.
21. Hyun JJ, Lee TH, Park JS et al. A prospective multicenter study of submucosal injection to improve endoscopic snare papillectomy for ampullary adenoma. *Gastrointest Endosc* 2017; 85(4): 746–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2016.08.013>>.
22. Watanabe Y, Ishida H, Baba H et al. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. *Fam Cancer* 2017; 16(1): 91–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-016-9932-2>>.
23. Burke CA, Phillips R, Berger MF et al. Children's International Polyposis (CHIP) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 177–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/CEG.S121841>>.
24. Lynch PM. Chemoprevention of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2016; 15(3): 467–475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-016-9901-9>>.
25. Pfizer s.r.o. Informační dopis ONSENAL 2011 [updated 4.4.2011; cited 20.10.2017]. Dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/uploads/Farmakovigilance/DHPC_for_Onsenal_EU_22March_CS.pdf>.
26. Pfizer Inc. Withdrawal of Approval of Familial Adenomatous Polyposis Indication for Celebrex. [updated 8.6.2012; cited 20.10.2017]. Dostupné z WWW: <<https://www.federalregister.gov/documents/2012/06/08/2012-13900/pfizer-inc-withdrawal-of-approval-of-familial-adenomatous-polyposis-indication-for-celebrex>>.
27. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Formulář oznámení o použití ne-registrovaného léčivého přípravku 2013 [updated 2.4.2013; cited 20.10.2017]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered>>.
28. West NJ, Clark SK, Phillips RK et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59(7): 918–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.200642>>.
29. Barrow P, Khan M, Lalloo F et al. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg* 2013; 100(13): 1719–1731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9316>>.
30. Cyraný J. Familial Adenomatous Polyposis Registry in Czech Republic – History, Present and Future. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2017; 60(1): 55–57.

MUDr. Jiří Cyraný, Ph.D.

✉ jiri.cyraný@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz, www.kcvl.cz

Doručeno do redakce: 1. 11. 2017

Přijato po recenzi: 18. 4. 2018