

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

ANNA LUTKOWSKA

OCENA RYZYKA NOWOTWORZENIA
W GÓRNYM ODCINKU PRZEWODU POKARMOWEGO
U CHORYCH Z ZESPOŁAMI POLIPOWATOŚCI RODZINNYCH
JELITA GRUBEGO

Rozprawa doktorska wykonana w Klinice Chirurgii Ogólnej,
Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej UM w Poznaniu
pod kierunkiem dr hab. n. med. Tomasza Banasiewicza.

POZNAŃ 2014

SPIS TREŚCI

Strona tytułowa.....	1
Spis treści.....	2
WYKAZ SKRÓTÓW.....	4
I WSTĘP.....	6
I 1. Polipowatość rodzinna gruczolakowata.....	6
I 2. Etiologia i patogenez.....	6
I 3. Kryteria diagnostyczne.....	8
I 4. Dolny odcinek przewodu pokarmowego.....	9
I 5. Górny odcinek przewodu pokarmowego.....	11
I 6. Objawy pozajelitowe.....	16
I 7. (Prokto)kolektomia.....	20
I 8. Nadzór endoskopowy.....	21
I 9. Uzasadnienie wyboru tematu pracy.....	22
II CEL PRACY.....	23
III MATERIAŁ I METODY.....	24
III 1. Materiał badawczy.....	24
III 2. Metody badawcze.....	25
III 3. Interpretacja danych.....	27
III 4. Analiza statystyczna.....	28
IV WYNIKI.....	29
IV 1. Częstość i lokalizacja zmian w GOPP.....	29
IV 2. Charakter zmian w żołądku.....	29
IV 3. Charakter zmian w dwunastnicy.....	31
IV 4. Zmiany w GOPP vs. czas od (prokto)kolektomii.....	33
IV 5. Zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.....	35
IV 6. Zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe.....	37
IV 7. Zmiany w GOPP vs. mutacja germinalna w genie <i>APC</i>	39
IV 8. Podsumowanie.....	44

V	DYSKUSJA.....	46
	V 1. Częstość i charakter zmian w GOPP u chorych z FAP.....	48
	V 2. Parametry kliniczne predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.....	51
	V 3. Mutacje germinalne w genie <i>APC</i> predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.....	54
	V 4. Sugerowane rozwiązania służące poprawie jakości opieki nad chorymi z FAP w świetle niniejszego badania.....	56
VI	WNIOSKI.....	61
VII	PIŚMIENNICTWO.....	62
	ZAŁĄCZNIKI.....	75
	1. Informacja dla pacjenta.....	75
	2. Formularz świadomej zgody na badanie.....	76
	3. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	77
	STRESZCZENIE.....	78
	ABSTRACT.....	80

WYKAZ SKRÓTÓW

AFAP	– ang. <i>attenuated familial adenomatous polyposis</i> ; atypowa polipowatość rodzinna gruczolakowata
APC	– ang. <i>adenomatous polyposis coli</i> ; polipowatość gruczolakowata jelita grubego
β TrCP	– ang. <i>β transducin repeat containing protein</i> ; nazwa własna białka
BTP	– ang. <i>brain tumor-polyposis</i> ; guz mózgu-polipowatość
CHRPE	– ang. <i>congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium</i> ; wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki
CK1 α	– ang. <i>casein kinase 1α</i> ; kinaza kazeiny 1 α
CRC	– ang. <i>colorectal cancer</i> ; rak jelita grubego
D-Ad	– ang. <i>duodenal adenoma</i> ; gruczolak dwunastnicy
DA	– ang. <i>duodenal adenocarcinoma</i> ; gruczolakorak dwunastnicy
DOPP	– dolny odcinek przewodu pokarmowego
EB1	– ang. <i>end binding protein 1</i> ; nazwa własna białka
ESGE	– ang. <i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> ; Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego
ESMO	– ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FAP	– ang. <i>familial adenomatous polyposis</i> ; polipowatość rodzinna gruczolakowata
FGP	– ang. <i>fundic gland polyp</i> ; polip dna żołądka
G-Ad	– ang. <i>gastric adenoma</i> ; gruczolak żołądka
GA	– ang. <i>gastric adenocarcinoma</i> ; gruczolakorak żołądka
GAF	– ang. <i>Gardner-associated fibroma</i> ; włókniak związany z zespołem Gardnera
GOPP	– górny odcinek przewodu pokarmowego
GSK3 β	– ang. <i>glycogen synthase kinase 3β</i> ; kinaza syntazy glikogenu 3 β
hDlg	– ang. <i>human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor protein</i> ; nazwa własna białka
HNPCC	– ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i> ; dziedziczny raka jelita grubego niezwiązany z polipowatością

HP	– ang. <i>hyperplastic polyp</i> ; polip hiperplastyczny
IPAA	– ang. <i>ileal pouch-anal anastomosis</i> ; zespolecie pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem
IRA	– ang. <i>ileorectal anastomosis</i> ; zespolenie krętniczo-odbytnicze
kDa	– kilodalton
LE	– ang. <i>life expectancy</i> ; oczekiwana długość życia
LOH	– ang. <i>loss of heterozygosity</i> ; utrata heterozygotyczności
MCR	– ang. <i>mutation cluster region</i> ; region o podwyższonej częstości mutacji
MMR	– ang. <i>mismatch repair</i> ; naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych
MUTYH	– ang. <i>E. coli MutY homolog</i> ; homolog bakteryjnego <i>MutY</i>
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
PLD	– ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> ; pegylowana liposomalna doksorubicyna
PPI	– ang. <i>proton pump inhibitor</i> ; inhibitor pompy protonowej
SSS	– ang. <i>systematic screening protocol for the stomach</i> ; protokół badania przesiewowego żołądka
TCF/LEF	– ang. <i>T-cell factor/lymphoid enhancer binding factor</i> ; rodzina czynników transkrypcji
Wnt	– nazwa własna ścieżki sygnałowej

I WSTĘP.

I 1. Polipowatość rodzinna gruczolakowata.

Polipowatość rodzinna gruczolakowata (FAP, ang. *familial adenomatous polyposis*) jest najczęstszym zespołem polipowatości rodzinnej. Występuje z częstością około 1/8000 żywych urodzeń [1]. Choroba ta jest uwarunkowana genetycznie i dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. W większości przypadków obserwuje się występowanie rodzinne, jednakże u około 25-30% pacjentów wywiad rodzinny jest ujemny – mutacja germinalna powstaje *de novo* [1,2].

FAP manifestuje się obecnością licznych polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących dużą tendencję do transformacji złośliwej. Przyjmuje się, że samoistny przebieg choroby w 100% prowadzi do rozwoju raka jelita grubego. Rak jelita grubego na podłożu zespołów polipowatości rodzinnej stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych jelita grubego [3].

Znana jest również poronna postać FAP (AFAP, ang. *attenuated familial adenomatous polyposis*), jednak z uwagi na inne kryteria rozpoznania, jak również odmienny przebieg kliniczny, AFAP nie została uwzględniona w niniejszej pracy.

I 2. Etiologia i patogeneza.

I 2.1. Gen *APC*.

FAP związana jest z obecnością mutacji germinalnej w obrębie genu supresorowego *APC* (ang. *adenomatous polyposis coli*). Gen ten zlokalizowany jest na chromosomie 5 w regionie q21. cDNA składa się z 8532 par zasad i zawiera 15 eksonów [4]. By wystąpiły objawy choroby, oprócz pierwotnej mutacji germinalnej, niezbędna jest utrata heterozygotyczności (LOH, ang. *loss of heterozygosity*) lub niezależna mutacja somatyczna w obrębie drugiego, prawidłowego allelu genu [5].

Najczęstszym miejscem mutacji zarówno germinalnej, jak i somatycznej jest ekson 15, obejmujący kodony 653-2843 i zawierający ponad 75% sekwencji kodującej [4,6]. Jednak lokalizacja mutacji germinalnej w tym eksonie różni się od lokalizacji mutacji somatycznej.

Okolo 33% mutacji germinalnych występuje w kodonach 1061 i 1309. Pozostałe 2/3 zlokalizowane jest równomiernie między kodonami 200 i 1600. Mutacje poza kodonem 1600 występują sporadycznie [7].

Ponad 60% mutacji somatycznych występuje w regionie o podwyższonej częstości mutacji (MCR, ang. *mutation cluster region*), obejmującym kodony 1283-1513. Ponadto w regionie tym istnieją dwa tzw. „gorące” miejsca – kodon 1309 i 1450 [8].

Lokalizacja mutacji germinalnej wydaje się determinować charakter mutacji somatycznej. Mutacja germinalna między kodonami 1194-1392 predysponuje do LOH, natomiast wystąpienie jej poza tym regionem zwiększa prawdopodobieństwo mutacji w regionie MCR [9].

Najczęstszym typem mutacji są delecje/insercje (68%) oraz substytucje (30%). Prowadzą one do skrócenia produktu białkowego. W przypadku substytucji kodon „Stop” powstaje bezpośrednio w miejscu mutacji, natomiast w przypadku delecji lub insercji jego pojawienie się poprzedzone jest zmianą ramki odczytu [10].

W okolo 20% przypadków nie udaje się zlokalizować mutacji germinalnej w genie *APC* [11].

Gen *APC* ulega ekspresji we wszystkich tkankach [12].

I 2.2. Białko APC.

I 2.2.1. Budowa białka APC.

Produktem ekspresji genu *APC* jest białko APC o masie okolo 310 kDa, złożone z 2843 aminokwasów [13]. Białko to zawiera kilka domen czynnościowych – domenę oligomeryzacji (aminokwasy 6-57), region armadillo (aminokwasy 453-767), 3 15-nukleotydowe powtórzenia (aminokwasy 1020-1170), 7 20-nukleotydowych powtórzeń (aminokwasy 1265-2035), domenę podstawową (aminokwasy 2200-2400), miejsce wiązania z białkiem EB1 (ang. *end binding protein 1*) (aminokwasy 2559-2771) oraz miejsce wiązania z białkiem hDlg (ang. *human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor protein*) (aminokwasy 2771-2843) [7].

Region MCR (kodony 1283-1513) pokrywa się z domeną czynnościową białka APC zawierającą 7 20-nukleotydowych powtórzeń (aminokwasy 1265-2035), a dokładniej obejmuje jej pierwsze 3 powtórzenia. Domena ta odpowiada za wiązanie β -kateniny.

Wykazano, że do regulacji poziomu β -kateniny w komórce niezbędna jest obecność minimum 3 z 7 powtórzeń, podczas gdy większość mutacji w rejonie MCR, prowadząc do powstania kodonu „Stop”, skraca produkt białkowy o co najmniej 5 powtórzeń [14].

I 2.2.2. Funkcja białka APC.

Białko APC jest elementem kaskady sygnałowej Wnt i wchodzi w skład kompleksu cytoplazmatycznego regulującego poziom β -kateniny. W przypadku braku sygnalizacji Wnt kompleks APC/aksyna/GSK3 β /CK1 α (ang. *glycogen synthase kinase 3 β /casein kinase 1 α*) fosforyluje β -kateninę. Ufosforylowana β -katenina zostaje rozpoznana przez ligazę β TrCP (ang. *β transducin repeat containing protein*), poddana ubikwitynacji i zdegradowana w proteosomie [15].

W przypadku obecności nieprawidłowego białka APC, przy braku sygnalizacji Wnt, nie dochodzi do fosforylacji β -kateniny. Zostaje ona ustabilizowana w cytoplazmie, a następnie przetransportowana do jądra komórkowego. Tam łączy się z czynnikami transkrypcyjnymi TCF/LEF (ang. *T-cell factor/lymphoid enhancer binding factor*) i indukując ekspresję genów zależnych od Wnt, zapoczątkowuje proces niekontrolowanego wzrostu komórki [16].

Białko APC, wchodząc w interakcje z innymi białkami, odgrywa również rolę w migracji komórek, adhezji, stabilizacji cytoszkieletu, regulacji cyklu komórkowego oraz procesach apoptozy [7].

I 3. Kryteria diagnostyczne.

Klinicznie FAP rozpoznaje się na podstawie obecności [17]:

- co najmniej 100 polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego lub
- dowolnej liczby polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego u pacjenta przed 30 rż. z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP.

Niektórzy autorzy [18] sugerują, by FAP rozpoznawać również w przypadku obecności:

- mutacji germlinalnej w genie *APC* lub
- desmoidu, kostniaka żuchwy bądź licznych torbieli naskórkowych u pacjenta z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP.

I 4. Dolny odcinek przewodu pokarmowego.

I 4.1. Jelito grube.

FAP manifestuje się obecnością setek, a nawet tysięcy polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego. U większości pacjentów polipy zaczynają rozwijać się już w dzieciństwie, lokalizując się głównie w odbytnicy i esicy. W okresie dojrzewania zwiększa się ich liczba i rozmiar. Gruczolaki obserwuje się u około 50% pacjentów w wieku lat 15 i aż u 95% pacjentów w wieku lat 35 [19].

Choroba w początkowej fazie przebiega bezobjawowo, co może sprawiać trudności diagnostyczne, szczególnie u pacjentów z mutacją germinalną *de novo*, bez wywiadu rodzinnego w kierunku FAP. Objawy, jeśli występują, są niecharakterystyczne, a ich nasilenie z reguły koreluje ze stopniem zaawansowania zmian w obrębie jelita grubego. Pacjenci najczęściej zgłaszają epizody krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (DOPP), biegunkę oraz ból brzucha. Z odchyłeń w badaniach laboratoryjnych najczęściej obserwuje się dodatni wynik testu na krew utajoną w kale oraz niedokrwistość (tabela I4.1) [20].

Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*) na podłożu FAP wynosi 100%. Szacuje się, że w przypadku braku profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii, do 21 rż. CRC rozwinię 7% pacjentów, do 45 rż. – 85% oraz 93% do 50 rż. [21]. U większości chorych CRC rozwija się między 34 a 43 rż. [17]. Znane są jednak przypadki zarówno CRC u nastolatków [22], jak i bezobjawowego przebiegu FAP po 50 rż. [23].

Tabela I4.1. Charakter objawów oraz częstość ich występowania u pacjentów z FAP w zależności od nasilenia zmian w DOPP.

objaw		pacjenci z FAP (%)	
		> 100 polipów w jelicie grubym	1-100 polipów w jelicie grubym
badanie podmiotowe	krwawienie z DOPP	80	29
	biegunka	49	14
	ból brzucha	21	29
badania dodatkowe	krew utajona w kale	90	43
	niedokrwistość	33	43

I 4.2. Jelito czcze i kręte.

Nie jest znana dokładna częstość występowania polipów jelita czczego i krętego. Ocena w dużej mierze wydaje się być uzależniona od metody badania. Jejunoskopia przy pomocy gastroduodenoskopu, wykonana na głębokość około 80 cm za więzadło Treitza, wykrywa polipy u 50% pacjentów z FAP, przy czym prawie wszystkie zmiany lokalizują się na odcinku pierwszych 20 cm jelita czczego [24]. W enteroskopii dwubalonowej polipy jelita czczego i/lub krętego stwierdza się u 67-75% pacjentów [25,26], natomiast w endoskopii kapsułkowej u 25-60% chorych [27,28]. Niezależnie od stosowanej metody zmiany w jelicie czczym obserwuje się częściej niż w jelicie krętym.

Wykazano statystycznie istotną zależność między obecnością zmian w jelicie czczym i krętym a obecnością zmian w dwunastnicy [29]. Co więcej, częstość występowania polipów jelita czczego i krętego, ich wielkość oraz zakres zmienionego chorobowo jelita wydaje się korelować ze stopniem zaawansowania zmian w dwunastnicy, ocenianym według kryteriów Spigelmana [30].

Do transformacji złośliwej gruczolaków jelita czczego i krętego dochodzi znacznie rzadziej niż w przypadku gruczolaków dwunastnicy, jednak dokładna częstość również nie jest znana. Na podstawie danych uzyskanych z 10 rejestrów oszacowano, że raki jelita czczego i krętego występują u odpowiednio 0,4% (5/1255) i 0,1% (1/1255) pacjentów z FAP [31]. W literaturze anglojęzycznej opisano 17 przypadków raka jelita czczego i 3 przypadki raka jelita krętego [32]. Przedział wiekowy tych chorych to 21-71 lat. U wszystkich rokowanie było niepomyślne.

I 4.3. Genotyp a DOPP.

Zaobserwowano, że ciężka polipowatość jelita grubego (>5000 polipów gruczolakowatych) związana jest z mutacją między kodonami 1250-1464, natomiast większość mutacji germinalnych warunkujących klasyczną postać polipowatości (100-1000 polipów gruczolakowatych) zlokalizowana jest między kodonami 213-1249 oraz 1465-1597 [33]. Jakkolwiek większość badań potwierdza ten związek [34-39], w literaturze opisano również przypadki pacjentów z mutacją w regionie MCR, u których nie obserwowano nasilenia zmian w obrębie jelita grubego [40].

Szczególną uwagę zwraca się na kodon 1309 [36,38,41,42]. Wykazano, że mutacja w tym regionie przyspiesza rozwój polipów, transformację złośliwą oraz, w przypadku braku profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii, zgon z powodu CRC o około 10 lat [41]. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wczesnego CRC występuje także w dwóch regionach zlokalizowanych poza kodonami 1250-1464: 543-713 oraz 976-1067 [36].

Cięższy przebieg choroby (młodszy wiek w chwili wystąpienia objawów oraz wcześniejsze zgony) obserwuje się także u chorych z FAP, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie *APC* [11].

I 5. Górny odcinek przewodu pokarmowego.

I 5.1. Jama ustna, gardło, przełyk.

Nie zaobserwowano związku między występowaniem nowotworów jamy ustnej, gardła i przełyku a FAP. Literatura anglojęzyczna podaje co prawda jeden przypadek raka płaskonabłonkowego języka [43] oraz jeden przypadek raka gruczołowego przełyku [44], ale wydają się one nie mieć bezpośredniego związku z FAP. W pierwszym przypadku wystąpienie nowotworu było poprzedzone przedłużoną ekspozycją na pegylowaną liposomalną doksorubicynę (PLD, ang. *pegylated liposomal doxorubicin*), podawaną celem leczenia desmoidu, natomiast u drugiego pacjenta rak rozwinął się na podłożu przełyku Barretta.

Według ostatnich badań pacjenci z FAP mają zwiększone ryzyko rozwoju przełyku Barretta. Ponadto pojawia się on około 20 lat wcześniej niż w populacji ogólnej [45].

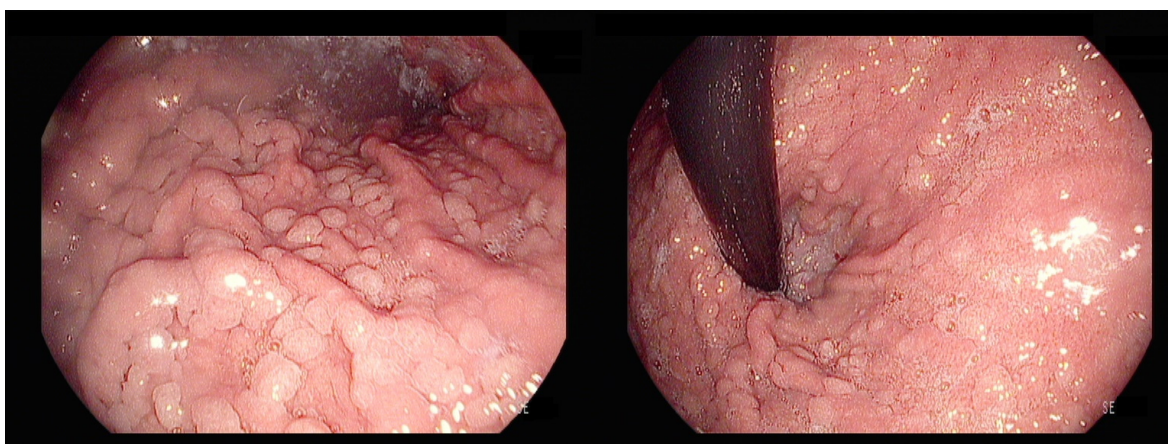
I 5.2. Żołądek.

I 5.2.1. Polipy dna żołądka.

Polipy dna żołądka (FGP, ang. *fundic gland polyp*) stwierdza się u 12,5-84% pacjentów z FAP [46-54]. Pojawiają się one w znacznie młodszym wieku niż w populacji ogólnej, mniej więcej z równą częstością wśród kobiet i mężczyzn [55].

Wykazano, że FGP w przebiegu FAP mają charakter nowotworowy, związany z mutacją somatyczną w genie *APC* [56]. W przeciwieństwie do łagodnego charakteru sporadycznych FGP, w ponad 40% FGP w przebiegu FAP stwierdza się ogniska dysplazji.

Zaobserwowano również związek między obecnością dysplazji a wielkością FGP, obecnością zmian polipowatych w dwunastnicy oraz nasileniem zmian zapalnych w okolicy przedodźwiernikowej. Ponadto wykazano, że terapia inhibitorami pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitor*) hamuje rozwój dysplazji w FGP [57]. Zakażenie *Helicobacter pylori* oraz związane z nim zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka wydają się chronić przed rozwojem zarówno sporadycznych FGP, jak i występujących w przebiegu FAP [58]. Sugeruje się również związek między obecnością FGP u pacjentów z FAP a przedłużoną ekspozycją śluzówki żołądka na bilirubinę [59].



Rycina 15.2.1. Polipy dna i trzonu żołądka. Źródło: Centralna Pracownia Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu.

I 5.2.2. Polipy gruczolakowate.

Gruczolaki żołądka (G-Ad, ang. *gastric adenoma*) stwierdza się u 0-44% pacjentów z FAP [46,49,51,53-54,60-64]. Zmiany te najczęściej lokalizują się w okolicy przedodźwiernikowej. Przebieg kliniczny nie został dokładnie poznany. Jakkolwiek badanie prospektywne oparte na wieloletniej obserwacji G-Ad u pacjentów z FAP wykazało, że zmiany te nie ulegają progresji ani pod względem wielkości, ani pod względem stopnia dysplazji [65], w większości przypadków raka żołądka u tych chorych obserwuje się sekwencję gruczolak-rak. Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka wydaje się predysponować do rozwoju zarówno sporadycznych G-Ad, jak i występujących w przebiegu FAP [58].

I 5.2.3. Gruczolakorak.

Pomimo częstego występowania zmian dysplastycznych w obrębie żołądka, ryzyko rozwoju gruczolakoraka (GA, ang. *gastric adenocarcinoma*) w przebiegu FAP w krajach Zachodnich wydaje się równe ryzyku populacyjnemu [66] i szacowane jest na około 0,6% [67]. Ryzyko wyższe od populacyjnego wykazano jedynie u chorych z FAP w Japonii i Korei [68].

W literaturze anglojęzycznej opisano 38 przypadków GA (35 FAP i 3 AFAP). U 32 pacjentów obserwowano sekwencję gruczolak-rak [69], natomiast u 6 chorych GA powstał na podłożu FGP [69-73]. Łącznie chorowało 18 mężczyzn w przedziale wiekowym 16-66 lat i 8 kobiet w wieku 17-63 lata. W 13 przypadkach wiek i płeć pacjenta nie zostały odnotowane. 4 GA rozwinęły się w okolicy złącza żołądkowo-przełykowego (w tym 1 z FGP), 5 w dnie (w tym 4 z FGP), 2 w trzonie, 10 w okolicy przedodźwiernikowej i 1 w odźwierniku. U 16 pacjentów nie podano lokalizacji. U wszystkich chorych z AFAP punktem wyjścia GA był FGP.

I 5.3. Dwunastnica.

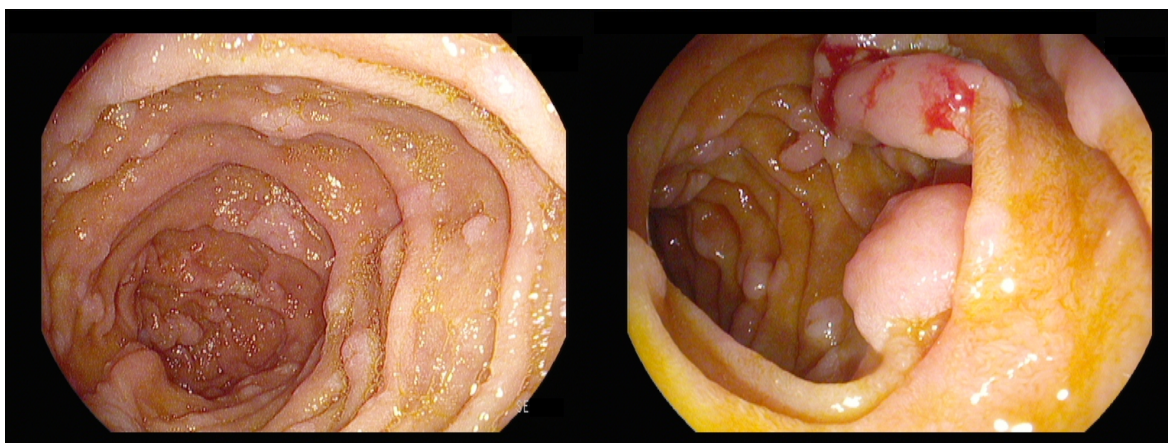
I 5.3.1. Polipy gruczolakowate.

W literaturze istnieje duża rozbieżność co do częstości występowania gruczolaków dwunastnicy (D-Ad, ang. *duodenal adenoma*) – zmiany te stwierdza się u 20-100% chorych z FAP [46,49,51,53-54,60-64,74-77]. W największym jak dotąd badaniu prospektywnym D-Ad stwierdzono u 65% pacjentów (238/368, mediana wieku 38 lat) [78]. Co istotne, 12% tych zmian rozpoznanych zostało wyłącznie mikroskopowo (wycinki pobierano rutynowo od wszystkich pacjentów, także ze śluzówki makroskopowo niezmienionej), natomiast 7% było w IV stadium Spigelmana (tabela I5.3.1). Wykazano również, że skumulowane ryzyko rozwoju D-Ad w ciągu życia wynosi blisko 100%, a ryzyko progresji do IV stopnia Spigelmana – 20-54%. Ponadto pacjenci ze zmianami w IV stadium Spigelmana mają istotnie statystycznie wyższe ryzyko rozwoju gruczolakoraka dwunastnicy niż pacjenci ze zmianami w stadium 0-III [78-80].

Tabela 15.3.1. Klasyfikacja Spigelmana polipów dwunastnicy w przebiegu FAP [81]. Interpretacja: stopień 0: bez punktów; stopień I: 1-4 punkty; stopień II: 5-6 punktów; stopień III: 7-8 punktów; stopień IV: 9-12 punktów. (1) Zgodnie z bieżącą klasyfikacją oznacza dysplazję małego stopnia. (2) Zgodnie z bieżącą klasyfikacją oznacza dysplazję dużego stopnia.

kryterium	1 punkt	2 punkty	3 punkty
liczba polipów	1-4	5-20	>20
wielkość polipa (mm)	1-4	5-10	>10
budowa histologiczna	cewkowa	cewkowo-kosmkowa	kosmkowa
dysplazja	łagodna (1)	umiarkowana (1)	ciężka (2)

D-Ad zazwyczaj lokalizują się w części zstępującej i poziomej dwunastnicy. Zmiany w okolicy brodawki Vatera mają częściej budowę kosmkową, wyższy stopień dysplazji oraz większe ryzyko transformacji złośliwej niż zmiany w pozostałych częściach dwunastnicy [82].



Rycina 15.3.1. Polipy dwunastnicy. Źródło: Centralna Pracownia Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu.

I 5.3.2. Gruczolakorak.

Gruczolakorak dwunastnicy/okolicy brodawki Vatera (DA, ang. *duodenal adenocarcinoma*) rozwija się u 1-12% pacjentów z FAP [82] i stanowi jedną z trzech głównych (obok przerzutów CRC oraz desmoidu) przyczyn zgonu wśród chorych, u których wykonano profilaktyczną kolektomię lub proktokolektomię [83-85]. Podobnie jak w jelicie grubym oraz żołądku, tak i w przypadku nowotworzenia w dwunastnicy obserwuje się sekwencję gruczolak-rak [86-88]. U większości chorych DA rozwija się między 45 a 52 rż. Znane są jednak przypadki DA zarówno u pacjentów w wieku lat 17, jak i 81. Rokowanie jest niepomyślne. Średnie przeżycie po operacji, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu, wynosi 2 lata [82].

W patogenezie DA u pacjentów z FAP sugeruje się kancerogenne działanie żółci [89]. W badaniach na szczurach potwierdzono istotnie statystycznie wyższy poziom adduktów DNA w jelicie cienkim szczurów poddanych ekspozycji na żółć pacjentów z FAP w porównaniu do szczurów narażonych na żółć osób zdrowych [90]. Ponadto wykazano związek między poziomem adduktów DNA a wartością pH – istotny statystycznie wzrost adduktów obserwuje się przy pH 4-5 [91].

I 5.4. Genotyp a GOPP.

Związek między lokalizacją mutacji germinalnej w genie *APC* a obecnością polipów w górnym odcinku przewodu pokarmowego (GOPP) budzi wiele kontrowersji. Uważa się, że do rozwoju G-Ad oraz D-Ad predysponują mutacje między kodonami 564-1465 [34], 1395-1493 [6], a także 1450-1987 [92]. W jednym z badań wykazano 3-4-krotny wzrost ryzyka D-Ad w przypadku mutacji w regionie 976-1067 [36].

Niektórzy autorzy zaobserwowali wzrost częstości FGP wśród pacjentów z mutacją 3' 1456 [11]. Jako potencjalne miejsce zwiększające ryzyko ich rozwoju sugeruje się również kodon 1924 [93,94].

Wykazano, że u chorych z FAP, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie *APC*, FGP występują rzadziej, a D-Ad wykazują niższy stopień zaawansowania [11].

I 6. Objawy pozajelitowe.

U około 75% pacjentów ze zidentyfikowaną mutacją germinálną w genie *APC* stwierdza się obecność co najmniej jednego objawu pozajelitowego. Kumulację zmian obserwuje się dla mutacji zlokalizowanych między kodonami 976-1067 oraz 1310-2011 [36].

I 6.1. Wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki.

Wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (CHRPE, ang. *congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium*) jest najczęstszym objawem pozajelitowym, obecnym u co najmniej 60% pacjentów. Zmiany mnogie (>4) i/lub obustronne wykazują 95% swoistości i 78% czułości dla FAP [95,96]. Jakkolwiek CHRPE nie powoduje dolegliwości i nie wpływa na jakość widzenia, w literaturze anglojęzycznej opisano 4 przypadki gruczolakoraka wychodzącego z CHRPE – wśród tych chorych nie było pacjenta z FAP [97].

Zaobserwowano, że CHRPE związany jest z obecnością mutacji germinálnej w kodonach 311-1444 [98]. Doniesienie to zostało potwierdzone wieloma niezależnymi badaniami (413-1387 [99], 446-1338 [38], 473-1307 [40], 542-1309 [36,37] oraz 564-1465 [34]). Wykazano również, że mutacje między kodonami 1445-2011 zmniejszają prawdopodobieństwo CHRPE o około 70% w stosunku do mutacji zlokalizowanych w regionie 156-1444 [36].

I 6.2. Rak tarczycy.

W literaturze istnieje duża rozbieżność co do częstości występowania raka tarczycy u chorych z FAP. W badaniach retrospektywnych jego obecność stwierdza się u 0,4-6,1% pacjentów [100], natomiast w badaniach prospektywnych – u 2,6-12% [101,102]. Ryzyko 160 razy wyższe od populacyjnego występuje u kobiet przed 35 rż. [103]. Najczęstszym typem histologicznym jest rak brodawkowy.

W literaturze anglojęzycznej opisano 24 pacjentów ze zidentyfikowaną mutacją germinálną w genie *APC*, którzy rozwinęli raka brodawkowego tarczycy [104]. Mutacje położone były między kodonami 140-1309. 96% pokrywało się z regionem odpowiedzialnym za CHRPE (311-1444). 92% leżało poza regionem MCR (1283-1513).

I 6.3. Wątrobiak płodowy.

Jakkolwiek ryzyko rozwoju wątrobiaka płodowego u chorych z FAP jest 750-7500 razy wyższe od populacyjnego, to ryzyko bezwzględne jest niewielkie i nie przekracza 2%. Większość guzów rozwija się u chłopców przed 3 rż. [95,105].

Zidentyfikowano 30 mutacji germinalnych w genie *APC* powikłanych wątrobiakiem płodowym. 28 mutacji (93%) znajdowało się między kodonami 141-1307, w regionie utożsamianym z CHRPE i rakiem brodawkowatym tarczycy. Ponadto obserwowano mutację w kodonie 1751 (guz u dwojga rodzeństwa) oraz delecję całego genu [106].

I 6.4. Rak trzustki.

Istnieje niewiele jest prac i doniesień na temat raka trzustki u pacjentów z FAP. Wykazano jednak, że w tej grupie występuje on 4,5 razy częściej niż w populacji ogólnej. Szacuje się, że guz ten rozwija się u około 2% chorych z FAP [107].

I 6.5. Guzy nadnerczy.

Patologiczne masy w nadnerczach występują u 7-13% chorych z FAP, 2-4 razy częściej niż w populacji ogólnej. Większość tych zmian jest nieczynna hormonalnie i wykrywana jest przypadkowo podczas obrazowania jamy brzusznej lub badania sekcyjnego. Zdecydowaną większość stanowią gruczolaki. Zmiany aktywne hormonalnie i złośliwe opisywane są sporadycznie [108-110].

I 6.6. Guzy ośrodkowego układu nerwowego.

80% guzów stanowią rdzeniaki. Występują one głównie w 1 dekadzie życia. 70% guzów stwierdza się przed ukończeniem 16 rż. W literaturze anglojęzycznej opisano również gwiaździaki i wyściółczaki. Ryzyko rdzeniaka lub jakiegokolwiek innego guza ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wśród pacjentów z FAP jest odpowiednio 92 i 7 razy wyższe niż w populacji ogólnej, natomiast ryzyko bezwzględne dowolnego guza OUN u tych chorych wynosi mniej niż 1% [111].

I 6.7. Guz włóknisty (desmoid).

Ryzyko rozwoju desmoidu jest 850-1000 razy wyższe od ryzyka populacyjnego. Szacuje się, że guz ten rozwija się u 10-25% chorych z FAP. Desmoid powstaje wskutek klonalnej proliferacji miofibroblastów [112]. Przypuszcza się, że jego prekursorem jest GAF (ang. *Gardner-associated fibroma*) [113].

U chorych z FAP 80% desmoidów wykrywane jest przed 40 rż. 65% zmian rozwija się w powłokach jamy brzusznej lub wewnątrzbrzusznie. Guzy te charakteryzują się głębokim naciekaniem oraz tendencją do wznowy. Pomimo że nie dają przerzutów odległych, są one przyczyną 10-50% zgonów wśród pacjentów z FAP. Za tak wysoką śmiertelność odpowiadają głównie guzy zlokalizowane w krezce jelita cienkiego. Lokalizacja ta powoduje m.in. niedrożność moczowodów, ucisk dużych naczyń oraz niedrożność i perforację jelita cienkiego. Za czynniki predysponujące do rozwoju desmoidu uważa się dodatni wywiad rodzinny (desmoid u krewnego I stopnia zwiększa ryzyko 7-krotnie), płeć żeńską, przebytą operację w obrębie jamy brzusznej oraz mutację genu *APC* w końcu 3' od kodonu 1399 [112].

Wykazano, że mutacje germinalne między kodonami 1310-2011 powodują 6-krotny wzrost ryzyka rozwoju desmoidu w stosunku do mutacji w regionie 159-495 [36], natomiast mutacje 1494-2011 zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia desmoidów wewnątrzbrzusznych oraz zlokalizowanych poza jamą brzuszną odpowiednio 10 i 20-krotnie w porównaniu do mutacji w kodonach 159-457 [36]. Autorzy kilku niezależnych badań zgodnie wskazali, że większość mutacji prowadzących do rozwoju desmoidu zlokalizowanych jest w regionie 1444-1581 (1444-1560 [98], 1444-1581 [38], 1445-1578 [99]).

I 6.8. Kostniak.

Kostniaki stwierdza się u 46-93% pacjentów z FAP, 4-20 razy częściej niż w populacji ogólnej. 26-46% pacjentów ma co najmniej 3 zmiany. Kostniaki najczęściej pojawiają się w okresie dojrzewania i zlokalizowane są w kościach czaszki i w żuchwie. Ich wielkość waha się od 3 do 40 mm, przy czym guzy o największej średnicy zwykle stwierdza się w okolicy kąta żuchwy. Zazwyczaj ich obecność, poza problemami natury kosmetycznej, nie wiąże się z żadnymi poważniejszymi dolegliwościami [114].

Kostniaki występują istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów z mutacją w regionie 1395-1493 niż u pacjentów z mutacją 177-1309 [6]. Wykazano również, że mutacje między kodonami 1445-2011 skutkują dwa razy wyższym ryzykiem rozwoju kostniaka w stosunku do mutacji 159-1444 [36].

I 6.9. Nieprawidłowości uzębienia.

Na wady uzębienia u chorych z FAP składają się głównie zębiaki, zęby dodatkowe oraz zęby zatrzymane. Wady te stwierdza się u odpowiednio 9,4-83,3%; 11-27% oraz 4-38% pacjentów. Wielu autorów uważa, że istnieje dodatnia zależność między występowaniem wad uzębienia oraz kostniaków [114].

Nieprawidłowości uzębienia występują istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów z mutacją w regionie 1444-1560 niż u pacjentów z mutacją między eksonem 5 a kodonem 1444 [98].

I 6.10. Zmiany skórne.

Torbiel naskórkową stwierdza się u około 50% pacjentów z FAP [115]. Zmiana ta, poza problemami natury kosmetycznej, zwykle nie daje dolegliwości. Torbiele naskórkowe, podobnie jak kostniaki, występują istotnie statystycznie częściej wśród chorych z mutacją w regionie 1395-1493 niż u chorych z mutacją między kodonami 177-452 [6].

Sporadycznie opisywany jest również nabłoniak wapniejący. Obserwuje się go głównie u dzieci. Sugeruje się, by występowanie rodzinne oraz zmiany mnogie traktowane były jako marker skórny zarówno FAP, jak i AFAP [116,117]. Guz ten może ulec zezłośliwieniu, jednak w literaturze anglojęzycznej nie opisano dotychczas transformacji złośliwej u pacjenta z FAP.

I 6.11. Warianty FAP.

Współwystępowanie FAP oraz guzów OUN określane jest mianem **zespołu Turcota** lub **zespołu BTP** (ang. *brain tumor-polypsis*). Nomenklatura ta nie jest jednak do końca słuszna. Badania kliniczne i molekularne wykazały, że zespół ten składa się z co najmniej dwóch podtypów. Typ I, nazywany również prawdziwym zespołem Turcota,

związany jest z mutacją germinálną w genach, których produkty zaangażowane są w napraw bdnie sparowanych nukleotydów DNA (MMR, ang. *mismatch repair*) i odpowiada za dziedziczny raka jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC, ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*; zespół Lyncha). W przebiegu HNPCC najczęściej obserwuje się glejaki wielopostaciowe. Z mutacj germinálną w genie *APC* oraz FAP związany jest typ II zespołu Turcota. W FAP najczęstszymi guzami OUN są rdzeniaki (pkt. I6.6) [118].

Zespół Gardnera, opisany na początku lat 50, zakłada wspwystpowanie dziedzicznej polipowatości jelita grubego, kostniaków oraz zmian w obrębie skóry i tkanek miękkich (torbieli naskórkowych, włkniakw oraz desmoidów). Uwazany w przeszłości za odrębną jednostk chorobową, dzis ze względu na etiologi identyczną z FAP, zespół ten traktowany jest jako jej wariant [119,120].

I 7. (Prokto)kolektomia.

Postępowaniem z wyboru u pacjentów z FAP, zmniejszającym liczb zachorowan oraz zgonów z powodu z CRC, jest resekcja polipowato zmienionego jelita grubego. Nie ma sztywnych wytycznych dotyczących terminu zabiegu – wskazaniem jest obecnoc gruczolaków o średnicy powyzej 5 mm z dysplazj duzego stopnia. Wikszoc pacjentów z klasyczną postacią FAP operowanych jest między 15 a 25 rz.

Dwiema głównymi metodami profilaktycznego usunięcia jelita grubego są: kolektomia z zespoleniem krwniczno-odbytnicznym (IRA, ang. *ileorectal anastomosis*) oraz proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krwnicznym a odbytem (IPAA, ang. *ileal pouch-anal anastomosis*). Przy wyborze metody operacji brane są pod uwagę: wiek chorego, chc posiadania potomstwa, zaawansowanie zmian w odbytnicy, ryzyko rozwoju desmoidów oraz lokalizacja mutacji w genie *APC*.

IRA w porównaniu do IPAA jest procedur znacznie prostszą, obarczoną mniejszym ryzykiem powikan. Metod t preferuje się u osób starszych oraz kobiet planujących potomstwo. Wykazano istotny statystycznie spadek płodności wśród kobiet poddanych IPAA w porównaniu do kobiet, u których wykonano IRA.

IPAA powinna byc postępowaniem z wyboru u pacjentów, u których stwierdza się co najmniej 15-20 gruczolaków odbytnicy. Metod t należy rozwayc także u chorych z mutacj germinálną w regionie 1250-1464, odpowiedzialną za cizki przebieg FAP, a także w przypadku mutacji zlokalizowanych dystalnie od kodonu 1444, związanych

z wyższym ryzykiem rozwoju desmoidu. Doniesiono, że desmoidy krezki, powodując jej skrócenie, mogą znacznie utrudnić ewentualną konwersję IRA do IPAA [81].

I 8. Nadzór endoskopowy.

I 8.1. Jelito grube

I 8.1.1. Nadzór przedoperacyjny.

Jak wspomniano wcześniej, w literaturze odnotowano pojedyncze przypadki CRC u nastolatków. Nie opisano jednak CRC u dzieci przed 10 rż. Bazując na tych danych, zaleca się, by pierwsze badanie endoskopowe DOPP (sigmoidoskopię) u dzieci z rodzin z FAP przeprowadzić między 10 a 12 rż. Badanie to zalecane jest także u pacjentów przed 10 rż., którzy zgłaszają objawy ze strony DOPP.

W przypadku braku polipów sigmoidoskopię należy powtarzać co dwa lata – u chorych ze zidentyfikowaną mutacją w genie *APC* do końca życia, natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka bez zidentyfikowanej mutacji – do 50 rż.

W momencie stwierdzenia polipów w DOPP zaleca się konwersję do kolonoskopii powtarzanej corocznie, aż do momentu planowej (prokto)kolektomii.

Szczególne uwagę należy zwrócić na pacjentów z mutacją germinálną w kodonie 1309 [81].

I 8.1.2. Nadzór pooperacyjny.

Szacuje się, że w przypadku IRA, do 50 rż. CRC w odbytnicy rozwinię 10% pacjentów, a do 60 rż. - 29% [121]. Jakkolwiek u pacjentów z IPAA ryzyko gruczolakoraka DOPP jest znacznie mniejsze (w literaturze anglojęzycznej zidentyfikowano 21 przypadków [122]), to prawdopodobieństwo rozwoju gruczolaków w zbiorniku jelitowym 5, 10 oraz 15 lat po operacji wynosi odpowiednio 7-16, 35-42 i 75% [122].

Mając na uwadze ryzyko nowotworzenia, zarówno po IRA, jak i IPAA zaleca się kontrolną rekt/pouchoskopię co 6-12 miesięcy. U chorych z IRA w przypadku stwierdzenia w odbytnicy gruczolaków o średnicy powyżej 5 mm z dysplazją dużego stopnia zaleca się jej resekcję i wytworzenie zbiornika jelitowego [81].

I 8.2. Dwunastnica.

Transformacja złośliwa D-Ad trwa z reguły kilkanaście lat, a jej ryzyko rośnie wraz ze stopniem zaawansowania zmian w klasyfikacji Spigelmana. DA rzadko rozwija się przed 30 rż. W związku z powyższym zaleca się, by nadzór endoskopowy rozpocząć między 25 a 30 rż., a odstępy czasowe między kolejnymi badaniami ustalać indywidualnie, w zależności od nasilenia zmian w dwunastnicy (tabela I8.2) [81].

Tabela I8.2. Nadzór endoskopowy dwunastnicy.

klasyfikacja Spigelmana	odstępy czasowe pomiędzy gastroduodenoskopiami (lata)
0/I	5
II	3
III	1-2
IV	rozważyć operację

I 9. Uzasadnienie wyboru tematu pracy.

Po wprowadzeniu profilaktycznej (prokto)kolektomii jedną z wiodących przyczyn zgonów wśród chorych z FAP stał się DA. DA rozwija do 12% pacjentów. Rokowanie u tych chorych jest niepomyślne – średnie przeżycie po operacji wynosi 2 lata. DA powstaje na podłożu D-Ad, którego skumulowane ryzyko rozwoju w ciągu życia u chorych z FAP wynosi blisko 100%. Również w obrębie żołądka odsetek stwierdzanych zmian jest bardzo wysoki. Do 84% chorych rozwija FGP, a do 44% - G-Ad.

W wielu pracach podejmowano próbę identyfikacji czynników predysponujących do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP, jednak wciąż jednoznacznie nie wskazano regionu genu *APC* odpowiedzialnego za powstawanie zmian w GOPP – sugerowane mutacje lokalizują się między kodonami 564-1987. Nie jest również znany dokładny fenotyp choroby u pacjentów ze zmianami w GOPP. Ponadto, jak dotąd, nie określono częstości i charakteru zmian w GOPP w populacji polskiej.

II CEL PRACY.

1. Określenie częstości i charakteru zmian polipowatych w GOPP u chorych z FAP.
2. Analiza zależności między zmianami w GOPP a wybranymi parametrami klinicznymi oraz wskazanie parametrów predysponujących do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.
3. Analiza zależności między zmianami w GOPP a mutacją germinalną w genie *APC* oraz wskazanie mutacji predysponujących do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

III MATERIAŁ I METODY BADAWCZE.

III 1. Materiał badawczy.

III 1.1. Kwalifikacja do grupy badanej.

Spośród 4850 pacjentów Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu wyodrębniono chorych z rozpoznaną FAP. Rozpoznanie FAP stawiano na podstawie obecności jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- co najmniej 100 polipów gruczolakowatych w jelicie grubym,
- dowolna liczba polipów gruczolakowatych w jelicie grubym przed 30 rż. u pacjenta z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP.

W części przypadków rozpoznanie kliniczne potwierdzano badaniem genetycznym.

Dokonano analizy retrospektywnej historii chorób pacjentów z FAP. Do grupy badanej zakwalifikowano wszystkich, którym po 01.01.2012 wykonano badanie endoskopowe GOPP (49 osób). Skontaktowano się również ze wszystkimi pacjentami, którym od 01.01.2012 nie oceniano endoskopowo żołądka i dwunastnicy. Chorych, którzy wyrazili zgodę na badanie (załącznik 1 i 2), poddano gastroduodenoskopii i dołączono do grupy badanej (16 osób).

III 1.2. Charakterystyka grupy badanej.

Do grupy badanej zakwalifikowano 65 pacjentów (50 rodzin) Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu z rozpoznaną FAP, poddawanych okresowej, rutynowej kontroli endoskopowej DOPP. 64 chorym w przeszłości usunięto jelito grube (u 24 chorych wykonano IRA, u 40 – IPAA). 1 pacjent nie został poddany operacji – nie wyraził zgody. Wszyscy chorzy w latach 2012-2013 mieli wykonane badanie endoskopowe GOPP. Wiek pacjentów w momencie gastroduodenoskopii mieścił się w przedziale 18-66 lat (mediana wieku 34 lata). Wśród 65 chorych były 44 kobiety i 21 mężczyzn.

III 2. Metody badawcze.

III 2.1. Badania retrospektywne.

Wszystkie dane retrospektywne na temat pacjentów z grupy badanej uzyskano, analizując historie chorób Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu oraz dołączone do nich wyniki badań dodatkowych i karty informacyjne pobytów szpitalnych. Z uwagi na retrospektywny charakter badań nie we wszystkich przypadkach uzyskano komplet danych.

Analizie poddano:

- badania endoskopowe GOPP z lat 2012-2013,
- badania endoskopowe DOPP z lat 2012-2013,
- badania obrazowe (RTG, USG, TK, MR),
- badania histopatologiczne zmian pobranych podczas badań endoskopowych, a także zmian wykrytych w badaniach obrazowych, a następnie pobranych na drodze biopsji (zamkniętej lub otwartej),
- badania genetyczne.

Ponadto w każdym przypadku określono czas, jaki minął od (prokto)kolektomii.

Badania endoskopowe GOPP wykonano w Centralnej Pracowni Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu w sposób analogiczny do badań prospektywnych (pkt. III.2.2).

Badania endoskopowe DOPP odbyły się w Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu podczas wizyt kontrolnych. Chorym, którym w przeszłości wykonano IRA, kontrolowano odbytnicę, a pacjentom po IPAA – zbiornik jelitowy. Badanie przeprowadzano w pozycji kolankowo-łokciowej aparatem Storz 10485. Do odbytnicy/zbiornika jelitowego wprowadzano „na ślepo” na głębokość około 5 cm tubus, a następnie po usunięciu obturatora i podłączeniu głowicy światłowodowej dokonywano oceny śluzówki. Zmiany polipowate średnicy 5 mm i większe pobierano do oceny histopatologicznej. W przypadku stwierdzenia zmian o średnicy mniejszej niż 5 mm wyznaczano termin badania kontrolnego. Interwał pomiędzy badaniami uzależniony był od nasilenia zmian w odbytnicy/zbiorniku jelitowym i wynosił maksymalnie 1 rok.

Pacjentowi, który nie wyraził zgody na operację, corocznie wykonywano kolonoskopię w Centralnej Pracowni Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu.

Badania obrazowe wykonano w Zakładzie Radiologii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu.

Materiały tkankowe poddane zostały ocenie histopatologicznej w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu.

Badania genetyczne przeprowadzono w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.

III 2.2. Badania prospektywne.

16 pacjentom, którym od 01.01.2012 nie oceniano endoskopowo GOPP, wyznaczono termin badania w Centralnej Pracowni Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu. Gastroduodenoskopie wykonano aparatami Olympus CLV-U40/CV-140 oraz Pentax Epk-i. Na przeprowadzenie badań uzyskano wcześniej zgodę Komisji Bioetycznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (załącznik 3).

Chorzy zgłaszali się na czczo. Badanie przeprowadzano w pozycji leżącej na lewym boku. Pod kontrolą wzroku wprowadzano aparat do jamy ustnej, gardła i dalej, aż do części wstępującej dwunastnicy. Oceniano błonę śluzową przełyku, żołądka oraz dwunastnicy. W przypadku stwierdzenia zmian polipowatych usuwano je lub pobierano wycinki i kierowano do oceny histopatologicznej.

Materiał tkankowy, bezpośrednio po pobraniu, umieszczano w 10% roztworze zbuforowanej formaliny, w objętości około 10-krotnie większej od objętości pobranej tkanki. Zmiany z różnych pod względem anatomicznym miejsc umieszczano w osobnych naczyniach. Tak utrwalony materiał wraz z danymi pacjenta, danymi klinicznymi oraz informacją o liczbie wycinków i miejscu z którego zostały pobrane przekazywano do Zakładu Patomorfologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu.

III 3. Interpretacja danych.

Określono częstość, lokalizację oraz charakter zmian polipowatych w GOPP, a następnie dokonano analizy następujących zależności:

- zmiany w GOPP vs. czas od (prokto)kolektomii,
- zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym,
- zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe,
- zmiany w GOPP vs. mutacja germinalna w genie *APC*.

Czas, jaki minął od (prokto)kolektomii, liczono do daty gastroduodenoskopii. Umownie przyjęto pięcioletnie interwały czasowe:

- $t < 5$ lat,
- $5 \leq t < 10$ lat,
- $10 \leq t < 15$ lat,
- $15 \leq t < 20$ lat,
- $20 \leq t < 25$ lat,
- $25 \leq t < 30$ lat,
- $t \geq 30$ lat.

Pacjent, który nie wyraził zgody na operację, nie został uwzględniony w analizie zależności *zmiany w GOPP vs. czas od (prokto)kolektomii*.

O obecności zmian polipowatych zarówno w GOPP, jak i DOPP wnioskowano na podstawie opisów badań endoskopowych, a o ich charakterze – na podstawie wyników badań histopatologicznych. Dysplazję, zgodnie z bieżącą klasyfikacją, dzielono na małego lub dużego stopnia. Wszystkie preparaty opisane jako dysplazja średniego stopnia poddano ponownej ocenie i reklasyfikowano według obowiązującego podziału.

Pacjenci ze zmianami w DOPP to grupa chorych, u których w latach 2012-2013, pomimo regularnych polipektomii, w kolejnych badaniach endoskopowych odbytnicy lub zbiornika jelitowego stwierdzano zmiany o charakterze polipów. *Pacjenci bez zmian w DOPP* to chorzy, u których w latach 2012-2013 podczas kolejnych rektoskopii lub pouchoskopii nie stwierdzano zmian polipowatych. Pacjentów, którzy w latach 2012-2013 nie zgłosili się na kontrolne badanie DOPP, nie uwzględniono w ocenie zależności *zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym* i zdefiniowano ich jako *brak danych*.

O obecności i charakterze objawów pozajelitowych wnioskowano na podstawie opisów badań obrazowych oraz wyników badań histopatologicznych. Większość badań obrazowych wykonano ze wskazań klinicznych – nie jako badanie przesiewowe. Jako *objawy pozajelitowe* definiowano zmiany o charakterze guzów, typowe dla FAP. W grupie pacjentów z objawami pozajelitowymi obserwowano: 5 desmoidów, 2 kostniaki (1 współistniał z gruczolakiem nadnercza), 1 raka tarczycy (współistniał z guzem krezki – brak wyniku badania histopatologicznego), 1 raka trzustki i 1 nabłoniaka wapniejącego. Pacjentów z grupy badanej nie zbadano w kierunku CHRPE oraz nie zebrano od nich wywiadu pod kątem torbieli naskórkowych i nieprawidłowości uzębienia.

Badanie genetyczne przeprowadzono tylko w kierunku mutacji germinalnej w genie *APC*. Pacjentów, u których rozpoznania FAP nie weryfikowano badaniem genetycznym, zdefiniowano jako *nie badano* i nie uwzględniono ich w analizie zależności *zmiany w GOPP vs. mutacja germinalna w genie APC*.

III 4. Analiza statystyczna.

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.0 (StatSoft). Do porównania cechy w grupach wykorzystano testy nieparametryczne (skala nominalna, test niezależności chi-kwadrat). W zależności od liczebności grupy stosowano następujące modyfikacje testu niezależności chi-kwadrat:

- $n > 40$, $n_{ij} > 5$ – test Chi-kwadrat,
- $n > 40$, $n_{ij} \leq 5$ – test Chi-kwadrat z poprawką Yates'a,
- $20 < n \leq 40$, $n_{ij} > 5$ – test Chi-kwadrat z poprawką Yates'a,
- $20 < n \leq 40$, $n_{ij} \leq 5$ – dokładny test Fishera,
- $n \leq 20$ – dokładny test Fishera,
- $n_{ij} = 0$ – dokładny test Fishera,

gdzie n to całkowita liczebność analizowanej grupy, a n_{ij} to licznosci oczekiwane w poszczególnych podgrupach.

Analizę wykonano na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Dobór testów statystycznych skonsultowano w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu.

IV WYNIKI.

IV 1. Częstość i lokalizacja zmian w GOPP.

Grupę badaną (n=65) przeanalizowano pod kątem częstości występowania zmian polipowatych w GOPP. W gastroduodenoskopii zmianę/zmiany o charakterze polipów stwierdzono u 43 pacjentów (66,2%). W 22 przypadkach (33,8%) badanie endoskopowe nie wykazało patologii (tabela IV1.1).

Tabela IV1.1. Częstość zmian w GOPP.

gastroduodenoskopia	grupa badana (n=65)	grupa badana (%)
zmiany w GOPP	43	66,2
bez zmian	22	33,8

W grupie pacjentów z patologią w GOPP (n=43) w 18 przypadkach (41,9%) zmiany te były zlokalizowane wyłącznie w żołądku, w 10 przypadkach (23,2%) dotyczyły wyłącznie dwunastnicy, a w 15 (34,9%) – proces obejmował zarówno żołądek, jak i dwunastnicę (tabela IV1.2).

Tabela IV1.2. Lokalizacja zmian w GOPP.

lokalizacja zmian	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=43)	pacjenci ze zmianami w GOPP (%)
wyłącznie żołądek	18	41,9
wyłącznie dwunastnica	10	23,2
żołądek i dwunastnica	15	34,9

IV 2. Charakter zmian w żołądku.

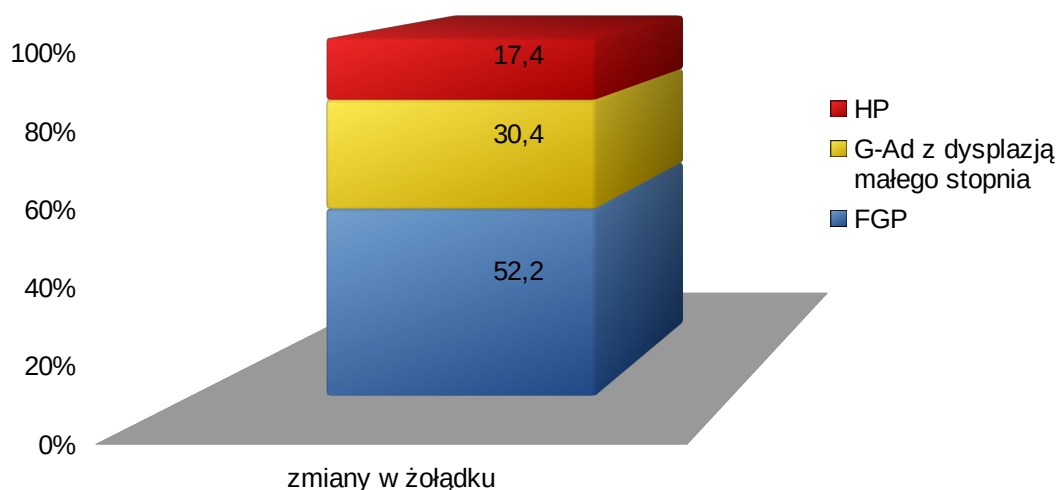
Wśród wszystkich pacjentów ze zmianami w obrębie żołądka (n=33) w 7 przypadkach (21,2%) nie pobrano materiału do oceny mikroskopowej. W 2 przypadkach (6,1%) pobranego materiału nie przekazano do oceny histopatologicznej. U kolejnych 4 pacjentów (12,1%), pomimo ewidentnych zmian makroskopowych, w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność prawidłowej śluzówki.

Obecność zmiany polipowatej potwierdzono u 20 osób (60,6%) (tabela IV2).

Tabela IV2. Badanie histopatologiczne u pacjentów ze zmianami w żołądku.

badanie histopatologiczne	pacjenci ze zmianami w żołądku (n=33)	pacjenci ze zmianami w żołądku (%)
nie pobrano materiału	7	21,2
nie przekazano do pracowni	2	6,1
prawidłowa śluzówka	4	12,1
zmiana polipowata	20	60,6

Wśród zmian polipowatych (n=23; u 3 pacjentów pobrano po 2 wycinki) obserwowano: 7 G-Ad (6 cewkowych z dysplazją małego stopnia i 1 cewkowo-kosmkowy z dysplazją małego stopnia, który współistniał z FGP); 4 polipy hiperplastyczne (HP, ang. *hyperplastic polyp*), z czego 2 współistniały z FGP; 12 FGP, z czego 1 współistniał z G-Ad cewkowo-kosmkowym z dysplazją małego stopnia, a 2 współistniały z HP (wykres IV2).



Wykres IV2. Charakter zmian w żołądku.

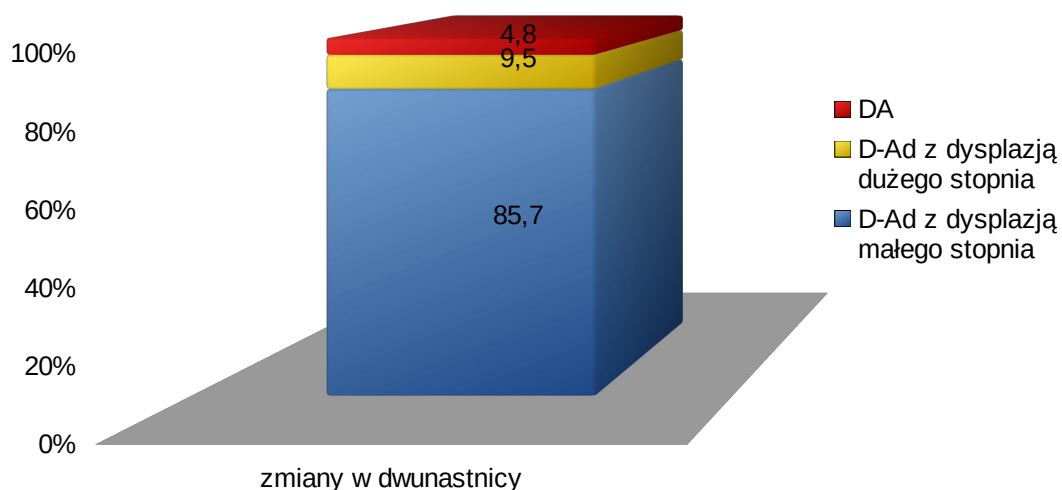
IV 3. Charakter zmian w dwunastnicy.

W grupie pacjentów ze zmianami w obrębie dwunastnicy (n=25) w 4 przypadkach (16,0%), pomimo ewidentnych zmian makroskopowych, w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność prawidłowej śluzówki. Obecność zmiany polipowatej potwierdzono u 21 osób (84,0%) (tabela IV3).

Tabela IV3. Badanie histopatologiczne u pacjentów ze zmianami w dwunastnicy.

badanie histopatologiczne	pacjenci ze zmianami w dwunastnicy (n=25)	pacjenci ze zmianami w dwunastnicy (%)
prawidłowa śluzówka	4	16,0
zmiana polipowata	21	84,0

Wśród zmian polipowatych (n=21) obserwowano: 18 D-Ad cewkowych z dysplazją małego stopnia, 2 D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz 1 DA (wykres IV3).



Wykres IV3. Charakter zmian w dwunastnicy.

IV 3.1. Klasyfikacja Spigelmana.

Grupę badaną (n=65) podzielono również metodą Spigelmana. 40 chorych (61,5%), u których w badaniu endoskopowym GOPP nie stwierdzono zmian makroskopowych w dwunastnicy, sklasyfikowano jako stadium 0. U 6 pacjentów (9,2%) rozpoznano I stopień zaawansowania choroby, u 10 (15,4%) - II stopień, a u 6 (9,2%) - III stopień. W stadium IV znajdowało się 3 chorych (1 pacjent rozwinął DA) (4,6%) (tabela IV3.1).

Tabela IV3.1. Klasyfikacja Spigelmana.

stadium Spigelmana	grupa badana (n=65)	grupa badana (%)
0	40	61,5
I	6	9,2
II	10	15,4
III	6	9,2
IV	3	4,6

IV 3.2. D-Ad z dysplazją dużego stopnia i DA.

W 2 przypadkach w obrębie dwunastnicy w badaniu histopatologicznym stwierdzono D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz w 1 przypadku – DA w okolicy brodawki Vatera. U tych pacjentów określono czas, jaki minął od (prokto)kolektomii, zbadano pod kątem obecności zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku, objawów pozajelitowych oraz mutacji germlinalnej w genie *APC*, a także określono stadium zaawansowania Spigelmana i lokalizację zmiany w dwunastnicy (tabela IV3.2).

Wszystkie zmiany o charakterze D-Ad z dysplazją dużego stopnia występowały w czasie $10 \leq t < 15$ lat od (prokto)kolektomii. U pacjenta badanego w czasie $10 \leq t < 15$ lat od zabiegu wykryto DA okolicy brodawki Vatera.

66% pacjentów miało zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

U 33% chorych obecne były objawy pozajelitowe.

Mutacje germlinalne w genie *APC* zlokalizowane były między kodonami 1061-1465.

U wszystkich chorych zmiany w dwunastnicy były w IV stadium Spigelmana i zlokalizowane były w okolicy brodawki Vatera.

Tabela IV3.2. Charakterystyka pacjentów ze zmianami w dwunastnicy o typie D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz DA.

		DA (n=1)	D-Ad z dysplazją dużego stopnia (n=2)
czas od usunięcia jelita grubego	$5 \leq t < 10$ lat	-	2
	$10 \leq t < 15$ lat	1	-
zmiany w odbytnicy lub zbiorniku	obecne	1	1
	brak	-	1
objawy pozajelitowe	obecne	rak trzustki	-
	brak	-	2
mutacja w genie <i>APC</i>	obecna	3225 sub T>A	3927-3931 del AAAGA
	brak	-	1
stadium Spigelmana	0-III	-	-
	IV	1	2
lokalizacja	okolica brodawki	1	2
	poza brodawką	-	-

IV 4. Zmiany w GOPP vs. czas od (prokto)kolektomii.

IV 4.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od czasu jaki minął od (prokto)kolektomii.

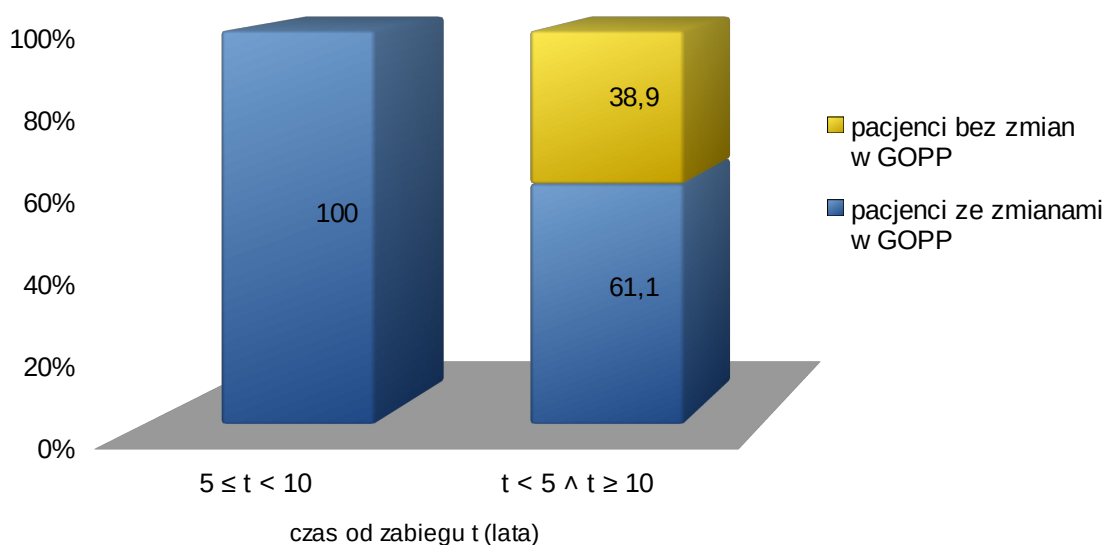
Pacjentów poddanych operacji (n=64) podzielono według kryterium czasu, jaki minął od usunięcia jelita grubego (tabela IV4.1).

Tabela IV4.1. Podział pacjentów według kryterium czasu od zabiegu.

czas od zabiegu (t)	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=43)	pacjenci bez zmian w GOPP (n=21)	poziom istotności (p)
$t < 5$ lat	17	10	$> 0,05$
$5 \leq t < 10$ lat	10	0	0,0234
$10 \leq t < 15$ lat	10	7	$> 0,05$
$15 \leq t < 20$ lat	1	1	$> 0,05$
$20 \leq t < 25$ lat	3	1	
$25 \leq t < 30$ lat	2	1	
$t \geq 30$ lat	0	1	

W grupie pacjentów, u których od usunięcia jelita grubego nie upłynęło więcej niż 5 lat (n=27), zmiany makroskopowe w obrębę żołądka i/lub dwunastnicy obecne były w 17 przypadkach (63,0%), u chorych operowanych 10 lecz nie więcej niż 15 lat temu (n=17) – w 10 przypadkach (58,8%), natomiast wśród pacjentów poddanych zabiegowi 15 i więcej lat temu (n=10) nieprawidłowości obserwowano u 6 osób (60,0%). U wszystkich chorych poddanych ocenie GOPP w czasie $5 \leq t < 10$ lat od operacji stwierdzono zmiany o charakterze polipów (wykres IV4.1).

Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej (p=0,0234) w grupie pacjentów, u których od (prokto)kolektomii minęło 5 lecz nie więcej niż 10 lat.



Wykres IV4.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od czasu jaki minął od (prokto)kolektomii.

IV 5. Zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

IV 5.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

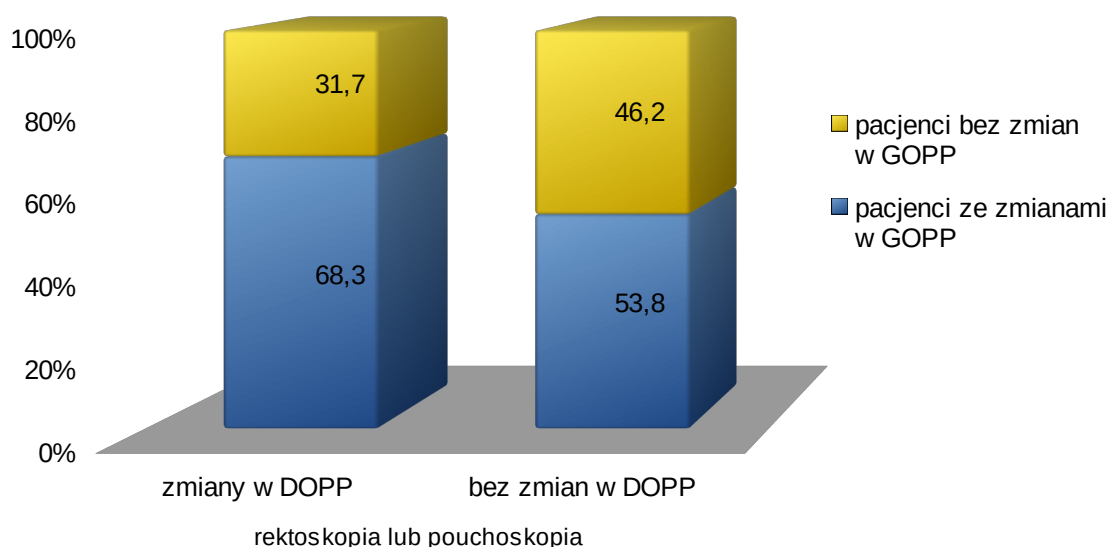
Pacjentów z i bez zmian w GOPP (odpowiednio n=43 i n=22) podzielono według kryterium obecności zmian w DOPP (tabela IV5.1).

Tabela IV5.1. Podział pacjentów według kryterium obecności zmian w DOPP.

rektoskopia lub pouchoskopia	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=43)	pacjenci bez zmian w GOPP (n=22)	poziom istotności (p)
zmiany w DOPP	28	13	
bez zmian	7	6	> 0,05
brak danych	8	3	-

W grupie pacjentów ze zmianami w DOPP (n=41) zmiany w obrębie żołądka i/lub dwunastnicy obecne były w 28 przypadkach (68,3%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem rektoskopii lub pouchoskopii (n=13) – w 7 przypadkach (53,8%) (wykres IV5.1).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między grupami ($p > 0,05$).



Wykres IV5.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

IV 5.2. Częstość zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym w zależności od obecności zmian w GOPP.

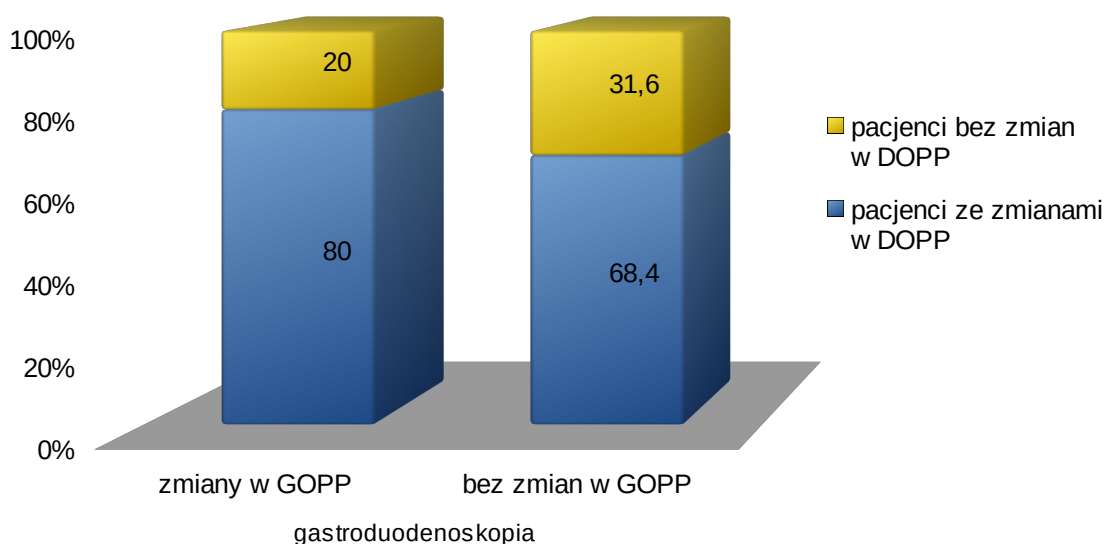
Pacjentów ze zmianami w DOPP (n=41) oraz pacjentów bez zmian w rektoskopii lub pouchoskopii (n=13) podzielono według kryterium obecności zmian w GOPP (tabela IV5.2).

Tabela IV5.2. Podział pacjentów według kryterium obecności zmian w GOPP.

gastroduodenoskopia	pacjenci ze zmianami w DOPP (n=41)	pacjenci bez zmian w DOPP (n=13)	poziom istotności (p)
zmiany w GOPP	28	7	
bez zmian	13	6	> 0,05

W grupie pacjentów ze zmianami w GOPP (n=35) zmiany w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym obecne były w 28 przypadkach (80,0%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii (n=19) – w 13 przypadkach (68,4%) (wykres IV5.2).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między grupami ($p > 0,05$).



Wykres IV5.2. Częstość zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym w zależności od obecności zmian w GOPP.

IV 6. Zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe.

IV 6.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności objawów pozajelitowych.

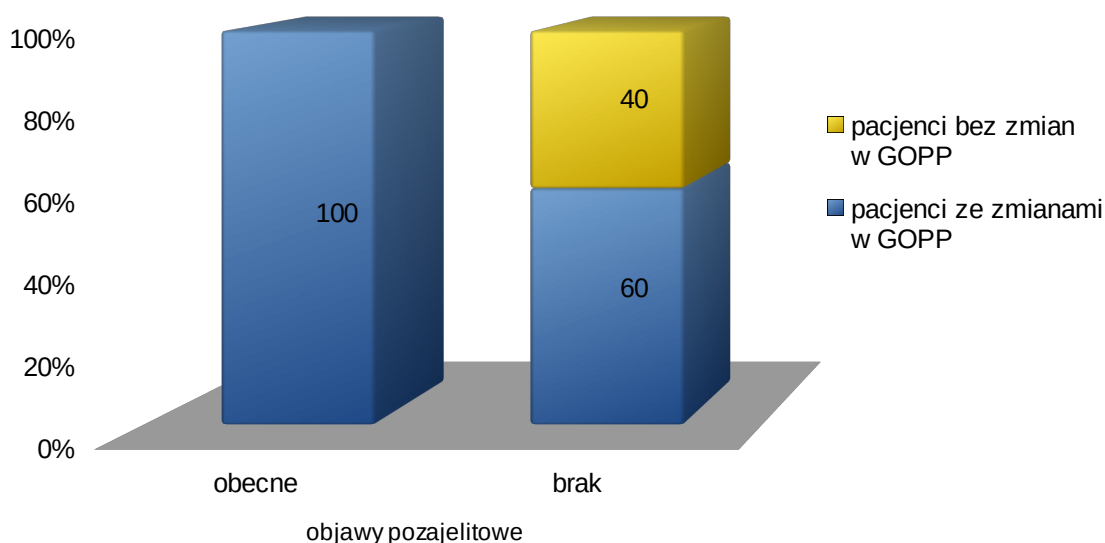
Pacjentów ze zmianami w GOPP (n=43) oraz pacjentów bez zmian w gastroduodenoskopii (n=22) podzielono według kryterium obecności objawów pozajelitowych typowych dla FAP (tabela IV6.1).

Tabela IV6.1. Podział pacjentów według kryterium obecności objawów pozajelitowych.

objaw pozajelitowy	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=43)	pacjenci bez zmian w GOPP (n=22)	poziom istotności (p)
obecny	10	0	
brak	33	22	0,0124

W grupie pacjentów z objawami pozajelitowymi (n=10) zmiany w obrębie żołądka i/lub dwunastnicy obecne były w 10 przypadkach (100%), natomiast wśród pacjentów bez objawów pozajelitowych (n=55) – w 33 przypadkach (60,0%) (wykres IV6.1).

Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej (p=0,0124) w grupie pacjentów, u których obecne były objawy pozajelitowe.



Wykres IV6.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności objawów pozajelitowych.

IV 6.2. Częstość objawów pozajelitowych w zależności od obecności zmian w GOPP.

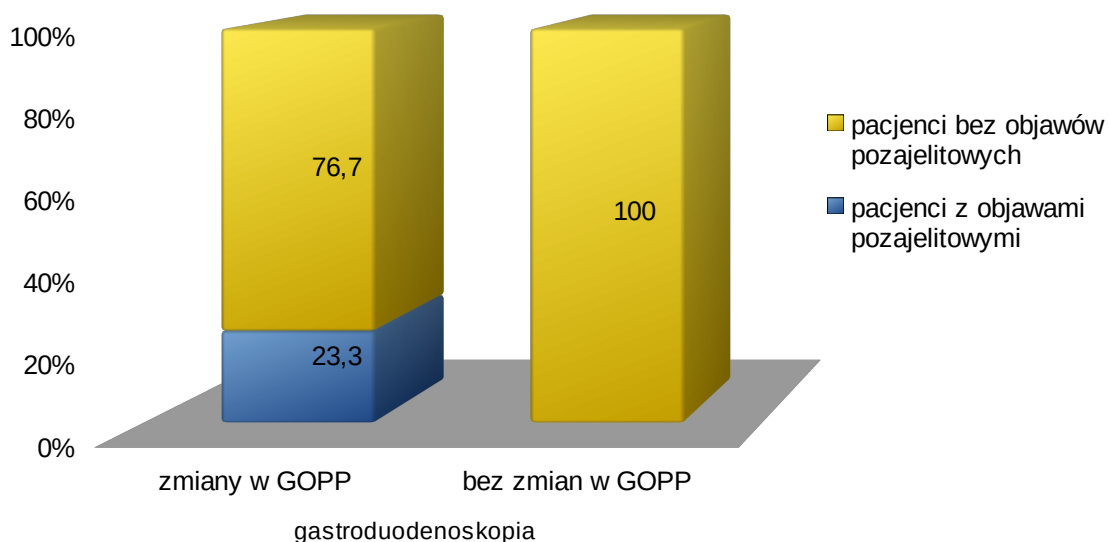
Pacjentów z objawami pozajelitowymi (n=10) oraz pacjentów bez objawów pozajelitowych (n=55) podzielono według kryterium obecności zmian w GOPP (tabela IV6.2).

Tabela IV6.2. Podział pacjentów według kryterium obecności zmian w GOPP.

gastroduodenoskopia	pacjenci z objawami pozajelitowymi (n=10)	pacjenci bez objawów pozajelitowych (n=55)	poziom istotności (p)
zmiany w GOPP	10	33	
bez zmian	0	22	0,0124

W grupie pacjentów ze zmianami w GOPP (n=43) objawy pozajelitowe obecne były w 10 przypadkach (23,3%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii (n=22) objawów pozajelitowych nie obserwowano (wykres IV6.2).

Objawy pozajelitowe występowały istotnie statystycznie częściej (p=0,0124) w grupie pacjentów ze zmianami w GOPP.



Wykres IV6.2. Częstość objawów pozajelitowych w zależności od obecności zmian w GOPP.

IV 7. Zmiany w GOPP vs. mutacja germinalna w genie APC.

IV 7.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności mutacji germinalnej w genie APC.

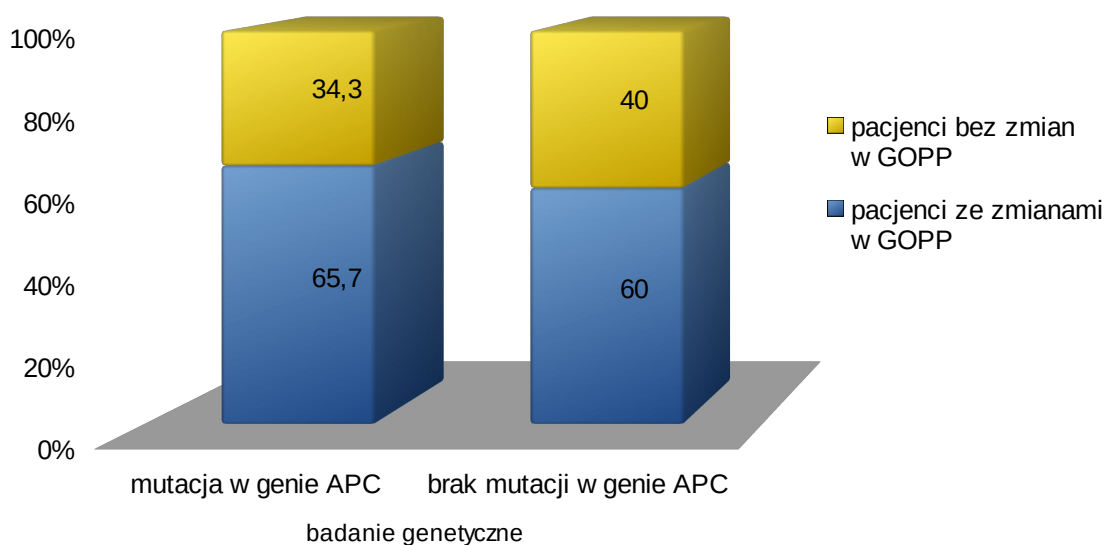
Pacjentów z i bez zmian w GOPP (odpowiednio n=43 i n=22) podzielono według kryterium obecności mutacji w genie APC (tabela IV7.1).

Tabela IV7.1. Podział pacjentów według kryterium obecności mutacji w genie APC.

mutacja w genie APC	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=43)	pacjenci bez zmian w GOPP (n=22)	poziom istotności (p)
obecna	23	12	
brak	6	4	> 0,05
nie badano	14	6	-

W grupie pacjentów z mutacją w genie APC (n=35) zmiany w obrębku żołądka i/lub dwunastnicy obecne były w 23 przypadkach (65,7%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem badania genetycznego (n=10) – w 6 przypadkach (60,0%) (wykres IV7.1).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między grupami ($p > 0,05$)



Wykres IV7.1. Częstość zmian w GOPP w zależności od obecności mutacji germinalnej w genie APC.

IV 7.2. Częstość mutacji germinalnej w genie *APC* w zależności od obecności zmian w GOPP.

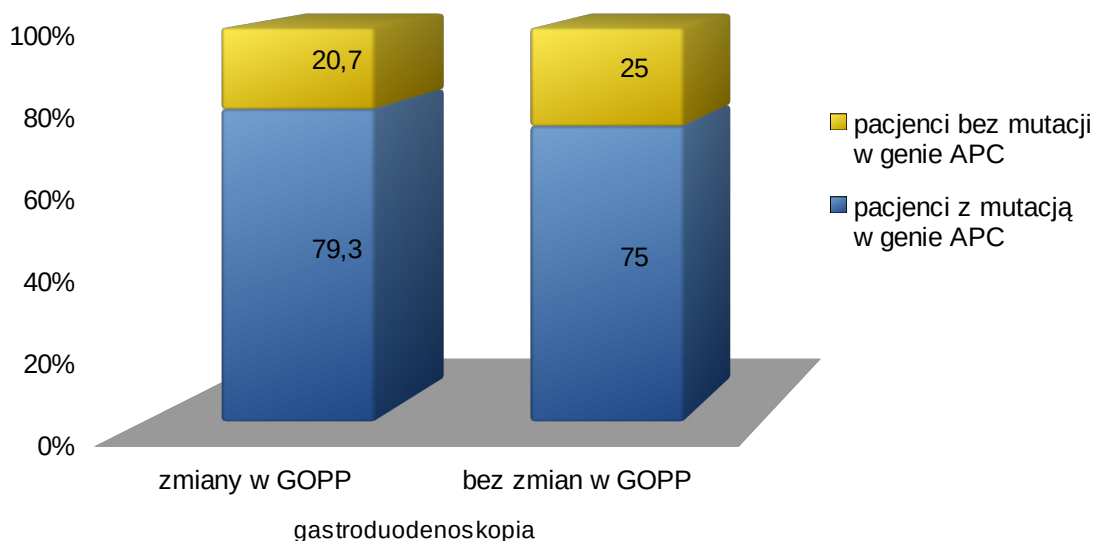
Pacjentów z mutacją w genie *APC* (n=35) oraz pacjentów bez mutacji w genie *APC* (n=10) podzielono według kryterium obecności zmian w GOPP (tabela IV7.2).

Tabela IV7.2. Podział pacjentów według kryterium obecności zmian w GOPP.

gastroduodenoskopia	pacjenci z mutacją w genie <i>APC</i> (n=35)	pacjenci bez mutacji w genie <i>APC</i> (n=10)	poziom istotności (p)
zmiany w GOPP	23	6	
bez zmian	12	4	> 0,05

W grupie pacjentów ze zmianami w GOPP (n=29) mutacja w genie *APC* obecna była w 23 przypadkach (79,3%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii (n=16) – w 12 przypadkach (75,0%) (wykres IV7.2).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między grupami ($p > 0,05$).



Wykres IV7.2. Częstość mutacji germinalnej w genie *APC* w zależności od obecności zmian w GOPP.

IV 7.3. Częstość zmian w GOPP w zależności od lokalizacji mutacji germlinalnej w genie *APC*.

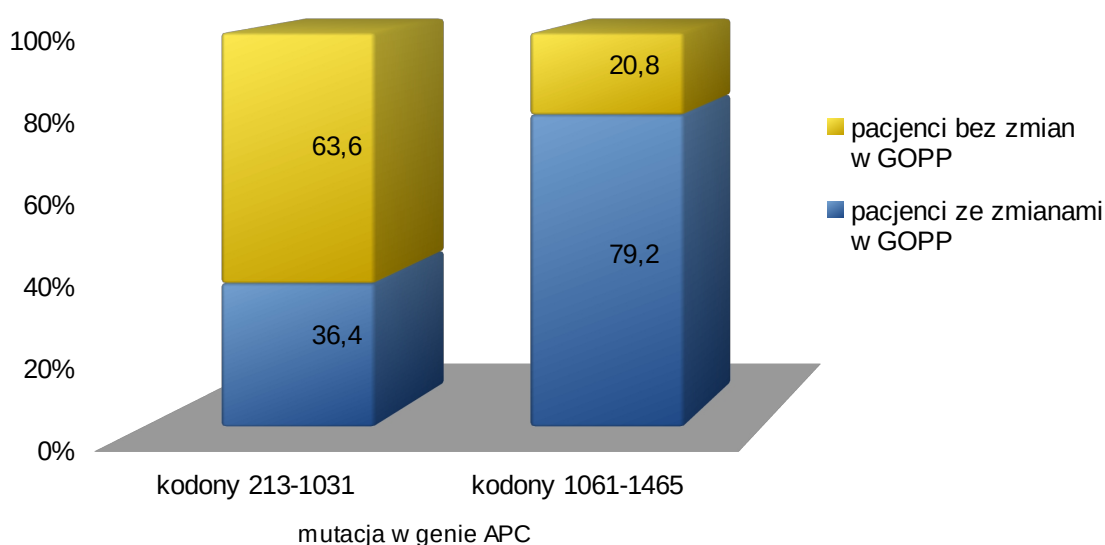
Pacjentów, u których zmiany w GOPP współistniały z mutacją w genie *APC* (n=23) oraz pacjentów bez zmian w gastroduodenoskopii z mutacją w genie *APC* (n=12) podzielono według lokalizacji mutacji w tymże genie (tabela IV7.3).

*Tabela IV7.3. Podział pacjentów według lokalizacji mutacji w genie *APC*.*

mutacja w genie <i>APC</i>	kodon w genie <i>APC</i>	pacjenci ze zmianami w GOPP (n=23)	pacjenci bez zmian w GOPP (n=12)	poziom istotności (p)
637 sub C>T	213	1	1	
694 sub C>T	232	0	1	
1288-1291 del GGCA	430	2	1	
2348-2349 ins A	783	0	1	
2365-2366 ins C	789	1	1	
2626 sub C>T	876	0	1	
3090-3091 ins A	1031	0	1	
3183-3187 del ACAA	1061	3	0	0,0223
3202-3205 del TCAA	1068	4	2	
3225 sub T>A	1075	1	0	
3515 del A	1171	1	0	
3927-3931 del AAAGA	1309	8	3	
4394-4395 ins AG	1465	2	0	

W grupie pacjentów z mutacją w genie *APC* między kodonami 1061-1465 (n=24) zmiany w obrębie żołądka i/lub dwunastnicy obecne były w 19 przypadkach (79,2%), natomiast wśród pacjentów z mutacją w genie *APC* między kodonami 213-1031 (n=11) – w 4 przypadkach (36,4%) (wykres IV7.3).

Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej ($p=0,0223$) w grupie pacjentów z mutacją germinálną w genie *APC* zlokalizowaną między kodonami 1061-1465.



Wykres IV7.3. Częstość zmian w GOPP w zależności od lokalizacji mutacji germinálnej w genie *APC*.

IV 7.4. Lokalizacja mutacji germinalnej w genie *APC* w zależności od obecności zmian w GOPP.

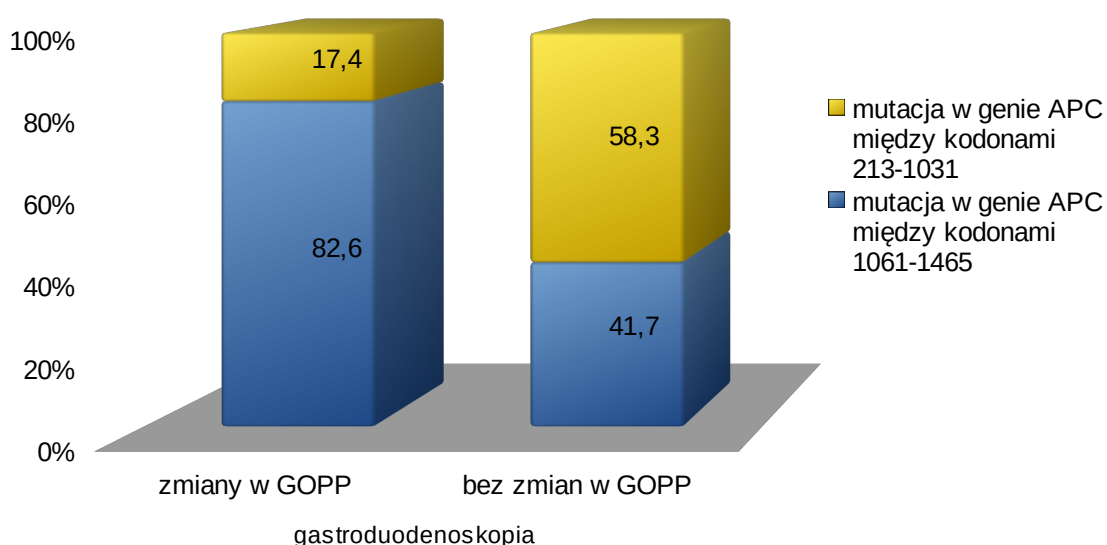
Pacjentów z mutacją w genie *APC* między kodonami 213-1031 (n=11) oraz 1061-1465 (n=24) podzielono według kryterium obecności zmian w GOPP (tabela IV7.4).

Tabela IV7.4. Podział pacjentów według kryterium obecności zmian w GOPP.

gastroduodenoskopia	pacjenci z mutacją między kodonami 213-1031 (n=11)	pacjenci z mutacją między kodonami 1061-1465 (n=24)	poziom istotności (p)
zmiany w GOPP	4	19	
bez zmian	7	5	0,0223

W grupie pacjentów ze zmianami w GOPP (n=23) mutacja w genie *APC* między kodonami 1061-1465 obecna była w 19 przypadkach (82,6%), natomiast wśród pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii (n=12) – w 5 przypadkach (41,7%) (wykres IV7.4).

Mutacja germinalna w genie *APC* zlokalizowana między kodonami 1061-1465 występowała istotnie statystycznie częściej (p=0,0223) w grupie pacjentów ze zmianami w GOPP.



Wykres IV7.4. Lokalizacja mutacji germinalnej w genie *APC* w zależności od obecności zmian w GOPP.

IV 8. Podsumowanie.

IV 8.1. Częstość i charakter zmian w GOPP u chorych z FAP.

- Zmiany polipowate w GOPP stwierdzono u 66,2% (43/65) pacjentów z FAP.
- Zmiany makroskopowe w żołądku obecne były u 50,8% (33/65) chorych.
- Zmiany makroskopowe w dwunastnicy zaobserwowano u 38,5% (25/65) chorych.
- FGP, G-Ad oraz HP stanowiły odpowiednio 52,2% (12/23); 30,4% (7/23) oraz 17,4% (4/23) zmian polipowatych żołądka .
- D-Ad z dysplazją małego i dużego stopnia oraz DA stanowili odpowiednio 85,7% (18/21); 9,5% (2/21) oraz 4,8% (1/21) zmian polipowatych dwunastnicy. Chorzy, u których stwierdzono D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz DA byli w IV stopniu Spigelmana i stanowili 4,6% (3/65) wszystkich pacjentów z FAP.

IV 8.2. Parametry kliniczne predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

- Wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a czasem, jaki minął od (prokto)kolektomii ($p=0,0234$).
- Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów, u których od (prokto)kolektomii minęło 5 lecz nie więcej niż 10 lat.
- Wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a obecnością objawów pozajelitowych ($p=0,0124$).
- Zmiany w GOPP obecne były u wszystkich pacjentów z objawami pozajelitowymi oraz u 60% pacjentów bez objawów pozajelitowych.
- Objawy pozajelitowe stwierdzono u 23,3% pacjentów ze zmianami w GOPP, nie stwierdzono ich natomiast u pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii.
- Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między obecnością zmian w GOPP a obecnością zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym ($p>0,05$).

IV 8.3. Mutacje germinalne w genie *APC* predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

- Wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a lokalizacją mutacji germinalnej w genie *APC* ($p=0,0223$).
- Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z mutacją między kodonami 1061-1465 niż u pacjentów z mutacją w regionie 213-1031.
- Mutacja między kodonami 1061-1465 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów ze zmianami w GOPP niż u pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii.

- Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między obecnością zmian w GOPP a obecnością mutacji germinalnej w genie *APC* ($p>0,05$).

V DYSKUSJA.

V 1. Częstość zmian w GOPP u chorych z FAP.

V 1.1. Częstość vs. lokalizacja zmian w GOPP.

Ciągły postęp medycyny, nowe możliwości diagnostyczne i lecznicze, standardy postępowania, profilaktyczna (prokto)kolektomia, ścisły nadzór endoskopowy DOPP i w końcu większa wiedza na temat FAP zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów – wszystko to doprowadziło do spadku liczby zachorowań na CRC, a tym samym do wydłużenia życia chorych z FAP. Przed wprowadzeniem badań przesiewowych wśród krewnych pacjentów z FAP oraz profilaktycznej (prokto)kolektomii, średnia długość życia tych chorych wynosiła 41,8 lat [123]. Obecnie oczekiwana długość życia (LE, ang. *life expectancy*) chorych z FAP, mimo że jest istotnie statystycznie niższa w stosunku do LE populacji non-FAP ($p=0,05$), wynosi 63,6 lat (63,6 vs. 80,0) [124].

Wraz z wiekiem obserwuje się jednak wzrost częstość zmian w GOPP, a DA we wszystkich badaniach jest konsekwentnie wymieniany jako jedna z trzech głównych przyczyn zgonu wśród pacjentów poddanych profilaktycznej (prokto)kolektomii [83-85].

W niniejszym badaniu zmiany polipowate w GOPP (żołądek i/lub dwunastnica) stwierdzono u 66,2% (43/65; mediana wieku 34 lata) pacjentów z FAP. Sarre *i wsp.* [54], Marcello *i wsp.* [64], Bülow *i wsp.* [53] oraz Jarvinen *i wsp.* [46] zmiany polipowate w GOPP obserwowali u odpowiednio 46% (46/100; średnia wieku 34 lata); 50,0% (21/42; mediana wieku 35 lat); 76,9% (20/26; mediana wieku 37 lat) i 82,4% (28/34; średnia wieku 33 lata) chorych. Wszystkie badania miały charakter prospektywny. Chorzy byli po lub w trakcie przygotowania do (prokto)kolektomii. Sarre *i wsp.* [54] do grupy badanej zakwalifikowali również młodszych pacjentów, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP, u których badanie przesiewowe DOPP wykazało obecność zmian polipowatych (w charakterystyce grupy badanej nie podano mediany wieku, jednak wiadomo, że najmłodszy pacjent miał 13 lat). Zwraca również uwagę, że pacjenci Marcello *i wsp.* [64] regularnie poddawani byli badaniom kontrolnym GOPP – w pozostałych pracach nie wspomniano o prowadzeniu ścisłego nadzoru endoskopowego. Zarówno młody wiek pacjentów Sarre *i wsp.* [54], jak również regularne endoskopie u Marcello *i wsp.* [64] mogą tłumaczyć niską, w porównaniu do pozostałych badań, częstość zmian w GOPP. Wynik niniejszego badania można zatem obiektywnie porównać

jedynie z badaniami Bülow *i wsp.* [53] oraz Jarvinen *i wsp.* [46]. W obu pracach częstość zmian w GOPP była wyższa. Jarvinen *i wsp.* [46] do określenia wieku grupy badanej posłużyli się średnią – parametr ten jest wrażliwy na wartości skrajne i w tego typu obliczeniach statystycznych powinien być zastąpiony przez medianę. Niewykluczone, że mediana wieku tej grupy była znacznie wyższa niż średnia, co tłumaczyłoby wysoki odsetek chorych ze zmianami w GOPP. W przypadku Bülow *i wsp.* [53], różnica 10,7% (66,2% vs. 76,9%) wydaje się akceptowalna, biorąc pod uwagę, że dysponowali oni 2,5 razy mniejszą (26 vs. 65) oraz nieco starszą (mediana wieku 37 vs. 34) grupą pacjentów.

Podczas badania endoskopowego zmiany polipowate w żołądku obserwowano u 50,8% (33/65) pacjentów. Bülow *i wsp.* [53] oraz Jarvinen *i wsp.* [46] zmiany te stwierdzili u odpowiednio 50,0% (13/26) i 61,6% (21/34) chorych. Warto wspomnieć, że Burt *i wsp.* [51] przebadali również 11 chorych z zespołem Gardnera – częstość polipów żołądka u tych pacjentów była wyższa i wynosiła 63,6% (7/11) (pkt. V2.3).

W związku z dużym ryzykiem DA u chorych z FAP wielu autorów podejmuje próbę oceny częstości zmian w dwunastnicy. Często jednak są to badania na niewielkich, nawet kilkusobowych grupach, co skutkuje dużą rozbieżnością wyników – zmiany w dwunastnicy opisywane są u 20-100% chorych z FAP (należy zaznaczyć, że tylko Yao *i wsp.* [77] obserwowali zmiany u 100% pacjentów – badanie przeprowadzone zostało w 1977 roku na populacji japońskiej, a wyniku nigdy nie udało się powtórzyć) [46,49,51,53-54,60-64,74-76]. W tej sytuacji najbardziej wiarygodny wydaje się wynik największego jak dotąd badania prospektywnego, przeprowadzonego przez Bülow *i wsp.* [78], w którym zmiany w dwunastnicy stwierdzono u 64,7% (238/368; mediana wieku 38 lat) pacjentów. Częstość ta jest wyższa niż w niniejszym badaniu, w którym zmiany polipowate w dwunastnicy obserwowano u 38,5% (25/65) chorych. Niemniej jednak Bülow *i wsp.* [78] około 12% zmian rozpoznali na podstawie badania mikroskopowego – wycinki pobierano rutynowo od wszystkich pacjentów, także ze śluzówki makroskopowo niezmięnionej, czego nie wykonywano u chorych kwalifikowanych do niniejszego badania (pkt. V1.3). Ponadto dysponowali oni starszą grupą pacjentów (mediana wieku 38 vs. 34), co również może być przyczyną wyższego odsetka chorych ze zmianami w dwunastnicy.

V 1.2. Częstość vs. charakter zmian GOPP.

Bülow *i wsp.* [53] FGP, HP oraz G-Ad stwierdzili w odpowiednio 66,7% (6/9); 22,2% (2/9) oraz 11,1% (1/9) wycinków z żołądka, natomiast Jarvinen *i wsp.* [46] FGP/HP oraz G-Ad obserwowali w odpowiednio 81,8% (18/22) i 18,2% (4/22) wycinków. W niniejszym badaniu FGP, HP oraz G-Ad stanowiły odpowiednio 52,2% (12/23); 17,4% (4/23) oraz 30,4% (7/23) zmian polipowatych żołądka. Trzeba jednak zaznaczyć, że u 21,2% (7/33) pacjentów, u których w badaniu endoskopowym stwierdzono zmiany o morfologii FGP, nie wykonano polipektomii/biopsji (pkt. V1.3) – całkowity odsetek FGP jest więc prawdopodobnie niedoszacowany na korzyść HP i G-Ad.

D-Ad z dysplazją małego i dużego stopnia oraz DA stanowili odpowiednio 85,7% (18/21); 9,5% (2/21) oraz 4,8% (1/21) zmian polipowatych dwunastnicy. Według kryteriów Spigelmana w stadium 0, I, II, III i IV znajdowało się odpowiednio 61,5% (40/65); 9,2% (6/65); 15,4% (10/65); 9,2% (6/65) oraz 4,6% (3/65) chorych. Bülow *i wsp.* [78] we wspomnianym wcześniej, największym badaniu prospektywnym w 0, I, II, III i IV stadium Spigelmana obserwowali odpowiednio 33,6% (123/366); 15,0% (55/366); 26,4% (97/366); 17,5% (64/366) oraz 7,4% (27/366) chorych. Porównując oba badania, uwagę zwraca duża dysproporcja w liczbie pacjentów, będących w 0 stopniu Spigelmana (61,5% vs. 33,6%). Jest to prawdopodobnie wynik obecności zmian mikroskopowych w randomizowanych biopsjach ze śluzówki makroskopowo niezmienionej wśród chorych Bülow *i wsp.* [78] (pkt. V1.3).

V 1.3. Polipektomia żołądka i randomizowana biopsja dwunastnicy.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, polipektomię żołądka należy wykonać w przypadku wszystkich znanych polipów nowotworowych oraz wszystkich polipów o średnicy ≥ 5 mm, jeśli w biopsji nie można wykluczyć ogniska dysplazji dużego stopnia lub wczesnego raka żołądka. W przypadku zmian wielogniskowych zaleca się polipektomię największej oraz uzyskanie reprezentatywnych biopsji z pozostałych [125].

Polipektomii/biopsji ze zmian w obrębie żołądka nie wykonano u 21,2% (7/33) pacjentów – we wszystkich przypadkach zmiany były mnogie, pokryte niezmienioną śluzówką, zlokalizowane w dnie i/lub okolicy podwpustowej i/lub trzonie, średnicy 2-4 mm (u 4 chorych; u pozostałych 3 chorych nie odnotowano wielkości). Wnioskując z opisów badań endoskopowych, zmiany te odpowiadały FGP.

Mimo że FGP w przebiegu FAP mają charakter nowotworowy, związany z mutacją somatyczną w genie *APC* [56], do ich transformacji złośliwej dochodzi niezmiernie rzadko. Wskazaniami do polipektomii FGP są wyłącznie: średnica ≥ 10 mm, obecność owrzodzenia w obrębie zmiany oraz lokalizacja w okolicy przedodźwiernikowej. W przypadku zmian mnogich należy wykonać biopsję i, jeśli to możliwe, polipektomię każdej zmiany, która istotnie różni się od pozostałych [125]. Żadna z wyżej wymienionych zmian nie spełniała kryteriów polipektomii/biopsji.

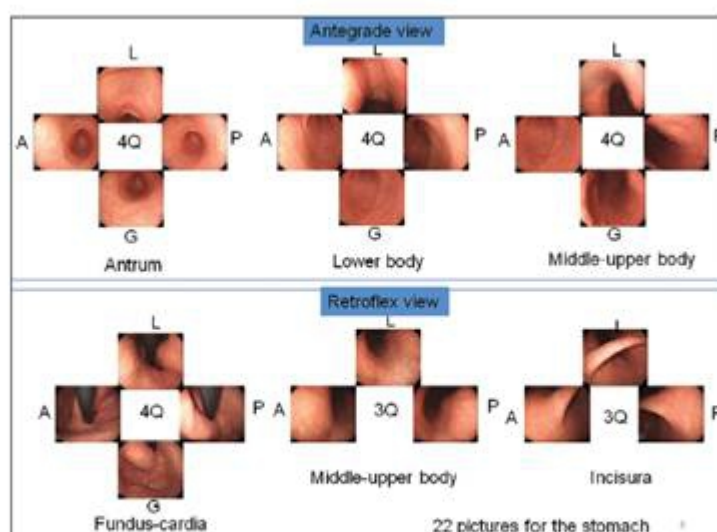
W wielu pracach wykazano, że mikro-D-Ad są powszechne u pacjentów z FAP [75,126]. Jak dotąd w literaturze anglojęzycznej nie opisano jednak przypadku obecności utkania kosmkowego oraz ogniska dysplazji dużego stopnia w materiale biopsyjnym z dwunastnicy makroskopowo niezmięnionej – choroba dwunastnicy makroskopowo niezmięnionej może być zatem maksymalnie w I stadium Spigelmana, co nie wpływa istotnie ani na wzrost ryzyka DA (DA rozwija około 1% pacjentów będących w stadium 0-III [78]), ani na skrócenie interwału czasowego między kolejnymi badaniami (zarówno w stopniu 0, jak i I gastroduodenoskopię należy powtarzać co 5 lat [81]). W związku z powyższym, jak również brakiem jednoznacznych zaleceń, brak randomizowanej biopsji u pacjentów zakwalifikowanych do niniejszego badania nie był błędem. Brak wycinka mógł jedynie zawyżyć odsetek chorych, sklasyfikowanych jako Spigelman 0.

V 1.4. Identyfikacja miejsca polipektomii/biopsji.

Identyfikacja i dokładna ocena miejsc wcześniejszych polipektomii/biopsji powinna być standardem u chorych z FAP, szczególnie w przypadku, gdy w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność dysplazji dużego stopnia. Dotyczy to zarówno żołądka, jak i dwunastnicy, gdzie częstość nawrotów tkanki gruczolakowatej po leczeniu endoskopowym wynosi 50-100% [127]. Na podstawie samego opisu badania endoskopowego jest to jednak niemalże niemożliwe. W związku z powyższym konieczne wydaje się wprowadzenie w populacji tych chorych mappingu, polegającego na dołączeniu do opisu badania endoskopowego indywidualnej mapy żołądka i dwunastnicy z naniesionymi zmianami makroskopowymi oraz miejscami polipektomii/biopsji.

Yao [128] zaproponował niedawno protokół badania przesiewowego żołądka (SSS, ang. *systematic screening protocol for the stomach*). Został on stworzony celem wykrywania wczesnego raka żołądka, ale z powodzeniem mógłby być stosowany również w FAP – prawidłowo wykonane 22 zdjęcia umożliwiają zobrazowanie całej śluzówki

żołądka (rycina V4.1), co w połączeniu z dokładnym opisem badania endoskopowego, zawierającym informacje o liczbie, wielkości oraz lokalizacji zmian (z odniesieniem do konkretnego zdjęcia) pozwoliłoby niemal bezbłędnie zidentyfikować i ocenić miejsce wcześniejszej polipektomii/biopsji. Należy jednak zaznaczyć, że do uzyskania dobrej jakościowo mapy żołądka, pozbawionej obszarów martwych, oraz celem maksymalnego skrócenia czasu badania niezbędne jest przygotowanie pacjenta środkami mukolitycznymi, przeciwpieniącymi oraz hamującymi perystaltykę.



Rycina V4.1. Protokół SSS [128]. Antegrade view-obraz „na wprost”; Retroflex view-obraz w inwersji; Antrum-okolica przedodźwiernikowa; Lower body-dystalna część trzonu; Middle/upper body-środkowa/proksymalna część trzonu; Fundus/cardia-dno/wpust; Incisura-kąt; Q-kwadrant; L-krzywizna mniejsza; G-krzywizna większa; A-ściana przednia; P-ściana tylna; 22 pictures of the stomach-22 obrazy żołądka.

Jak dotąd nie opracowano protokołu, pozwalającego na mapowanie dwunastnicy. Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE, ang. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) zaleca udokumentowanie badania endoskopowego dwoma zdjęciami dwunastnicy (opuszka oraz okolica brodawki Vatera) [129], jednak to nie pozwala na zobrazowanie całej śluzówki. Rozwiązaniem mogłoby być, podobnie jak w przypadku żołądka, uzyskanie obrazu z 4 kwadrantów każdej części dwunastnicy oraz, obowiązkowo, obrazu brodawki Vatera w optyce bocznej.

V 2. Parametry kliniczne predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

V 2.1. Czas od (prokto)kolektomii.

Przyjmuje się, że zmiany w GOPP u chorych z FAP pojawiają się około 10-20 lat później niż zmiany w DOPP [130]. Czas wystąpienia pierwszych polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego jest jednak cechą indywidualną – by uchwycić ten moment, każdy pacjent w wieku 10-12 lat powinien zostać objęty programem ścisłego nadzoru endoskopowego DOPP. Nie jest to możliwe wśród chorych bez wywiadu rodzinnego w kierunku FAP, z mutacją germinálną *de novo*, którym pierwsze badanie endoskopowe DOPP wykonuje się zwykle ze wskazań klinicznych, kiedy zmiany polipowate są już obecne.

Poszukując lepszego parametru do oceny ryzyka wystąpienia zmian w GOPP, zwrócono uwagę, że w chwili kwalifikacji do (prokto)kolektomii choroba u wszystkich pacjentów, niezależnie od momentu pojawienia się pierwszych zmian w DOPP, jest w tym samym stadium zaawansowania (obecność gruczolaków o średnicy powyżej 5 mm z dysplazją dużego stopnia). Zbadano zatem zależność między obecnością zmian w GOPP a czasem jaki minął od (prokto)kolektomii.

Wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a czasem od (prokto)kolektomii ($p=0,0234$). Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów, u których od (prokto)kolektomii minęło 5 lecz nie więcej niż 10 lat. Również szczegółowa analiza pacjentów z D-Ad z dysplazją dużego stopnia wykazała, że wszystkie te zmiany pojawiły się w czasie $5 \leq t < 10$ lat od zabiegu. Na podłożu jednej z nich kilka lat później ($10 \leq t < 15$ lat od (prokto)kolektomii) rozwinął się DA.

Z uwagi na brak danych w literaturze anglojęzycznej, dotyczących tego typu zależności, uzyskanego wyniku nie można skonfrontować z wynikami innych autorów. Czas, jaki minął od usunięcia jelita grubego, wydaje się jednak dobrym, praktycznym parametrem do oceny ryzyka wystąpienia zmian w GOPP, zarówno w grupie pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku FAP, jak i wśród chorych z mutacją germinálną *de novo*. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że brak zmian w GOPP w czasie $5 \leq t < 10$ lat od zabiegu nie zwalnia chorego z dalszego nadzoru endoskopowego.

V 2.2. Zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

W wielu pracach wykazana została zależność między obecnością polipów gruczolakowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym a czasem jaki minął od (prokto)kolektomii – ich częstość wzrasta wraz z upływem czasu od zabiegu [131]. W niniejszym badaniu wykazano również zależność między obecnością zmian polipowatych w GOPP a czasem od (prokto)kolektomii. Wydaje się zatem, że istnieje związek między obecnością zmian polipowatych w GOPP a obecnością gruczolaków w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym.

Zaobserwowano, że zmiany w GOPP występowały częściej u pacjentów ze zmianami w DOPP niż u pacjentów bez zmian w DOPP (68,3% vs. 53,8%), a zmiany w DOPP częściej w grupie chorych ze zmianami w GOPP w porównaniu do chorych bez zmian w GOPP (80,0% vs. 68,4%). Żadna z tych zależności nie była jednak istotna statystycznie ($p > 0,05$). Może to wynikać ze zbyt małej liczebności grupy badanej – spośród 65 pacjentów zakwalifikowanych do badania 1 osoba nie wyraziła zgody na operację, a 11 chorych nie zgłosiło się na badanie kontrolne DOPP. Tym samym 12 pacjentów nie zostało uwzględnionych w analizie tej zależności.

Za związkiem między obecnością zmian polipowatych w GOPP a obecnością gruczolaków w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym przemawia również wynik wieloletniej obserwacji pacjentów z FAP, u których wykonano IPAA – zaobserwowano, że pacjenci z gruczolakami zbiornika jelitowego częściej rozwijali D-Ad niż pacjenci bez zmian w zbiorniku [132]. Dopóki jednak nie zostanie wykazana istotnie statystyczna zależność między obecnością zmian w GOPP a obecnością zmian polipowatych w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym, parametr ten nie może służyć do oceny ryzyka nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

V 2.3. Objawy pozajelitowe.

W literaturze anglojęzycznej o związku między zmianami w GOPP a objawami pozajelitowym wnioskuje się pośrednio, na podstawie lokalizacji mutacji germinalnej w genie *APC*, lub bezpośrednio – zazwyczaj autorzy szukają związku między zmianami w GOPP a izolowanymi objawami pozajelitowymi [36] lub między zmianami w GOPP a zespołem objawów, składających się na zespół Gardnera [46,51,54,60]. Niemniej jednak dla żadnego izolowanego objawu (nieprawidłowości uzębienia, kostniak, torbiel

naskórkowa, desmoid wewnątrzbrzusny, desmoid zewnątrzbrzusny) nie uzyskano istotności statystycznej [36], natomiast dla grupy objawów, składających się na zespół Gardnera, graniczną istotność statystyczną ($p=0,04$) udało się uzyskać jedynie Sarre *i wsp.* [54].

Dla większości objawów pozajelitowych zidentyfikowano mutacje germinalne w genie *APC*, predysponujące do ich rozwoju (CHRPE 311-1444, rak brodawkowy tarczycy 140-1309, wątrobiak płodowy 141-1307, desmoid 1444-1581, kostniak i zmiany skórne 1395-1493), jednak dla niektórych objawów (rak trzustki, guzy nadnerczy, guzy OUN) wciąż są one niejasne. Sugerowane mutacje zwiększające ryzyko wystąpienia zmian w GOPP lokalizują się natomiast między kodonami 564-1987. Analizując te dane, bardziej prawdopodobne wydaje się uzyskanie istotności statystycznej dla zależności *zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe*, a nie jak próbowano dotychczas – *zmiany w GOPP vs. izolowany objaw pozajelitowy* lub *zmiany w GOPP vs. zespół Gardnera*.

W niniejszym badaniu wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a obecnością objawów pozajelitowych ($p=0,0124$). Zmiany w GOPP obecne były u wszystkich pacjentów z objawami pozajelitowymi oraz u 60% pacjentów bez objawów pozajelitowych, natomiast objawy pozajelitowe stwierdzono u 23,3% pacjentów ze zmianami w GOPP (nie obserwowano ich u pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii). Podobne badanie w roku 1995 przeprowadzili Sawada *i wsp.* [63] – zmiany w GOPP obserwowali u 87% (13/15) pacjentów z objawami pozajelitowymi oraz u 60% (12/20) pacjentów bez objawów pozajelitowych. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych w niniejszym badaniu, jednak prawdopodobnie z powodu małej grupy badanej (35 pacjentów), Sawada *i wsp.* [63] nie uzyskali istotności statystycznej. W niniejszej pracy wykazano jednak, że wystąpienie objawu pozajelitowego zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju zmian w GOPP – jego obecność powinna zatem skłonić do oceny endoskopowej GOPP.

V 2.4. Fenotyp chorych ze zmianami polipowatymi w GOPP – podsumowanie.

Pacjenci ze zmianami polipowatymi w GOPP, w porównaniu do pacjentów bez zmian w GOPP, charakteryzowali się bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Chorzy ci istotnie statystycznie częściej rozwijali objawy pozajelitowe oraz wykazywali większą tendencję nowotworzenia w odbytnicy/zbiorniku jelitowym. Obserwowany u tych chorych fenotyp prawdopodobnie uwarunkowany został bardziej agresywnym genotypem.

V 3. Mutacje germinalne w genie *APC* predysponujące do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

V 3.1. Lokalizacja mutacji germinalnej w genie *APC*.

Wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością zmian w GOPP a lokalizacją mutacji germinalnej w genie *APC* ($p=0,0223$). Zmiany w GOPP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z mutacją między kodonami 1061-1465 niż u pacjentów z mutacją w regionie 213-1031 (79,2% vs. 36,4%), natomiast mutacja między kodonami 1061-1465 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów ze zmianami w GOPP niż u pacjentów z prawidłowym wynikiem gastroduodenoskopii (82,6 vs. 41,7%). Ponadto szczegółowa analiza pacjentów z D-Ad z dysplazją dużego stopnia wykazała, że wszystkie mutacje germinalne u tych chorych zlokalizowane były między kodonami 1061-1465. Wydaje się zatem, że za wspomniany wyżej, bardziej agresywny fenotyp odpowiada mutacja w regionie 1061-1465.

V 3.2. Obecność mutacji germinalnej w genie *APC*.

Niewiele jest prac poświęconych chorym, u których rozpoznano FAP, lecz nie zidentyfikowano mutacji w genie *APC*. Bisgaard *i wsp.* [11] w jedynym jak dotąd badaniu, w którym analizowano zmiany w GOPP u pacjentów z FAP bez zidentyfikowanej mutacji w genie *APC*, wykazali, że u chorych tych, w porównaniu do pacjentów ze znaną mutacją germinalną, choroba dwunastnicy jest w istotnie statystycznie niższym stadium Spigelmana. Ponadto chorzy ci mają istotnie statystycznie mniejszą szansę rozwoju FGP oraz D-Ad. Poziom istotności statystycznej był jednak graniczny i wynosił $p=0,05$ dla FGP oraz $p=0,01$ dla D-Ad.

W niniejszym badaniu wykazano, że zmiany w GOPP występowały częściej u pacjentów, u których zidentyfikowano mutację w genie *APC* niż u pacjentów, u których tej mutacji nie zidentyfikowano (65,7% vs. 60,0%). Mutację w genie *APC* obserwowano natomiast częściej w grupie chorych ze zmianami w GOPP w porównaniu do chorych bez zmian w GOPP (79,3% vs. 75,0%). Żadna z tych zależności nie była jednak istotna statystycznie ($p>0,05$).

Porównując wyniki obu badań, należy wziąć pod uwagę kilka czynników, które mogły mieć decydujący wpływ na końcowy wynik.

Kryteria rozpoznania FAP – u wszystkich chorych zakwalifikowanych do niniejszego badania FAP rozpoznano, opierając się na nieprawidłowym obrazie jelita grubego w badaniu endoskopowym (obecność co najmniej 100 polipów gruczolakowatych lub dowolna liczba polipów gruczolakowatych u pacjenta przed 30 rż. z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP), podczas gdy Bisgaard *i wsp.* [11] FAP rozpoznawali również na podstawie obecności wyłącznie mutacji germinalnej w genie *APC*.

Grupowanie zmian w GOPP – w niniejszym badaniu określono zależność między ogółem zmian w GOPP a mutacją w genie *APC*, natomiast Bisgaard *i wsp.* [11] nie tylko osobno analizowali FGP oraz D-Ad, ale również nie uwzględnili G-Ad.

Po standaryzacji warunków badania – wyłączeniu chorych, którzy nie spełniali klinicznych kryteriów rozpoznania FAP, jak również połączeniu pacjentów z FGP, G-Ad oraz D-Ad w jedną grupę, niewykluczone, że Bisgaard *i wsp.* [11] nie uzyskaliby, i tak granicznej już, istotności statystycznej. Możliwe również, że gdyby nie grupa 20 chorych, którzy nie zostali zbadani pod kątem obecności mutacji germinalnej w genie *APC* (nie zostali oni uwzględnieni w analizie tej zależności), w niniejszym badaniu istotność statystyczna zostałaby uzyskana. Niemniej jednak, w świetle obecnej wiedzy, oceniając ryzyko nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP, nie można kierować się obecnością mutacji germinalnej w genie *APC*.

V 3.3. Genotyp chorych ze zmianami w GOPP – podsumowanie.

W grupie pacjentów ze zmianami polipowatymi w GOPP, w porównaniu do pacjentów bez zmian w GOPP, istotnie statystycznie częściej obserwowano mutację między kodonami 1061-1465. Ponieważ jednak zmiany w GOPP występowały również u pacjentów, u których nie zlokalizowano mutacji germinalnej w genie *APC*, w patogenezie tych zmian należy wziąć pod uwagę także czynniki epigenetyczne, jak i możliwość mutacji germinalnej w genie *MUTYH* (ang. *E. coli MutY homolog*).

V 4. Sugerowane rozwiązania służące poprawie jakości opieki nad chorymi z FAP w świetle niniejszego badania.

V 4.1. Rzetelna informacja na temat nowotworzenia w GOPP i potrzebie regularnych kontroli endoskopowych.

Wśród pacjentów Poradni Proktologicznej zakwalifikowanych do badania (n=65), kontrolnej gastroduodenoskopii w latach 2012-2013 poddanych zostało 75,4% (49/65) chorych. 24,6% (16/65) pacjentów zbadano prospektywnie. Dla 56,3% (9/16) było to pierwsze badanie endoskopowe GOPP. Co istotne, 77,8% (7/9) pacjentów badanych po raz pierwszy było po 30 rż., podczas gdy wdrożenie nadzoru endoskopowego GOPP zaleca się między 25 a 30 rż. [81]. Zmiany polipowate w dwunastnicy stwierdzono u 57,1% (4/7) tych chorych.

Pacjenci, którzy nigdy nie poddali się badaniu endoskopowemu GOPP:

- nie wiedzieli o potrzebie regularnych kontroli GOPP,
- wiedzieli, lecz nie znali konsekwencji, jakie może pociągnąć za sobą opuszczenie badań kontrolnych,
- wiedzieli i znali konsekwencje, lecz strach przed badaniem był na tyle duży, że chorzy ci świadomie rezygnowali z badania.

Standardem powinna być rzetelna informacja odnośnie wysokiego ryzyka nowotworzenia w GOPP oraz wynikającej z niego potrzeby regularnych kontroli endoskopowych. Powinno się również dążyć do obniżenia poziomu lęku u tych chorych poprzez dokładne wyjaśnienie przebiegu badania, z wyraźnym zaznaczeniem, że korzyści z niego płynące są niewspółmierne do ewentualnego strachu.

V 4.2. Maksymalna standaryzacja warunków badania GOPP.

U 5 chorych w badaniu histopatologicznym wykonanym przed rokiem 2012 opisano inny charakter/stopień zaawansowania zmiany niż obecnie. Dotyczyło to 3 pacjentów ze zmianami w żołądku (przed ponowną oceną i reklasyfikacją do obowiązującego podziału: G-Ad cewkowo-kosmkowy z dysplazją średniego stopnia 2010 vs. FGP 2013; G-Ad cewkowy z dysplazją średniego stopnia 2011 vs. FGP 2013; FGP 2011 vs. G-Ad cewkowy z dysplazją małego stopnia 2013) oraz 2 pacjentów ze zmianami w dwunastnicy (przed ponowną oceną i reklasyfikacją do obowiązującego podziału: D-Ad

cewkowy z dysplazją średniego stopnia 2010 vs. D-Ad cewkowy z dysplazją małego stopnia 2013; D-Ad cewkowo-kosmkowy z dysplazją małego stopnia 2007 vs. D-Ad cewkowy z dysplazją średniego stopnia 2013).

Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji dysplazja może być małego lub dużego stopnia [133], jednak część histopatologów nadal posługuje się starym podziałem, uwzględniającym również dysplazję stopnia średniego. Stanowi to dość istotny problem, szczególnie w przypadku D-Ad. Nie wiadomo bowiem, czy opisywana dysplazja średniego stopnia oznacza progresję zmiany w stosunku do badania poprzedniego, w którym opisano dysplazję małego stopnia, czy może wynika z użycia dwóch różnych klasyfikacji. W związku z powyższym zasadne wydaje się, by wszystkie wycinki, pochodzące od danego pacjenta, w miarę możliwości oceniał jeden histopatolog.

Analizując przyczyny rozbieżności wyników badań mikroskopowych, należy również wziąć pod uwagę możliwość pobrania materiału z dwóch różnych zmian. Na podstawie opisów badań endoskopowych jednak nie tylko niemożliwe było stwierdzenie, czy materiał ten pobrany został z tej samej zmiany – niemożliwe było także określenie, czy wycinki pobrane zostały z tego samego pod względem anatomicznym miejsca. O potrzebie mappingu wspomniano wcześniej (pkt. V1.4). Dopóki nie zostanie on uznany za standard, wskazane by było aby, w miarę możliwości, również wszystkie badanie endoskopowe u danego pacjenta wykonywał i opisywał ten sam endoskopista.

Problem zmiennych rozpoznań histopatologicznych zauważyli również Groves *i wsp.* [134]. W trakcie 10-letniej obserwacji 6 ze 114 ich pacjentów rozwinęło DA (4 Spigelman IV, 1 Spigelman III, 1 Spigelman II) – u wszystkich rozpoznane DA poprzedzały liczne gastroduodenoskopie z pobraniem wycinków (interwał między badaniami zgodny z zaleceniami, ustalany na podstawie stadium Spigelmana), które naprzemiennie opisywane były jako D-Ad dysplazją małego lub średniego stopnia. Co istotne, u żadnego pacjenta nigdy nie rozpoznano dysplazji dużego stopnia. W związku z powyższym Groves *i wsp.* [134] proponują, by badanie endoskopowe u pacjentów z zaawansowaną polipowatością (Spigelman III i IV) przeprowadzać w głębokiej sedacji lub znieczuleniu ogólnym, co pozwoli na dokładną ocenę zmiany oraz lepsze ukierunkowanie biopsji.

V 4.3. IRA zespoleniem z wyboru w przypadku miernego nasilenia zmian odbytnicy.

Na potrzeby analizy *zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym* u 34 pacjentów oceniono zbiornik jelitowy, a u 20 pacjentów odbytnicę. Polipy zbiornika lub odbytnicy obserwowano u odpowiednio 76,5% (26/34) i 75,0 (15/20) chorych. U 2 pacjentów wykonano w przeszłości konwersję IRA do IPAA z powodu nawrotowych polipów odbytnicy – obecnie u obu chorych stwierdzono obecność gruczolaków zbiornika (w jednym przypadku w badaniu histopatologicznym opisano dysplazję małego stopnia, natomiast w drugim – dysplazję dużego stopnia). Co więcej, u 1 pacjenta po IPAA stwierdzono gruczolakoraka zbiornika, natomiast przemiany złośliwej nie obserwowano u żadnego chorego po IRA.

Analizując powyższe dane, wydaje się właściwe, by przypadku niewielkiego nasilenia zmian w odbytnicy (<20 polipów) zawsze dążyć do IRA – jest to zabieg mniej obciążający, nie wymaga stomii czasowej, daje lepsze wyniki czynnościowe, pozwala zachować czynność zwieraczy, a w razie niekontrolowanego wzrostu polipów możliwa jest konwersja do IPAA.

V 4.4. Badania przesiewowe w kierunku obecności objawów pozajelitowych.

Analiza wykonana na potrzeby oceny zależności *zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe* wykazała, że większość badań w kierunku objawów pozajelitowych wykonana została ze wskazań klinicznych.

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) zaleca [135], by u chorych z FAP prowadzić badania przesiewowe w kierunku:

- gruczolaków jelita czczego i krętego – pasaż RTG lub endoskopia kapsułkowa,
- raka tarczycy – corocznie USG tarczycy,
- desmoidu – badanie przedmiotowe oraz TK jamy brzusznej u chorych z wywiadem rodzinnym w kierunku desmoidu oraz po operacjach w obrębie jamy brzusznej.

W przypadku wykrycia desmoidu ingerencja chirurgiczna powinna być maksymalnie odroczone ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów. Leczeniem z wyboru dużych i/lub objawowych guzów zlokalizowanych w ścianie brzucha/wewnątrzbrzusnie jest Sulindak, zwykle w połączeniu z Tamoksyfenem lub Toremfenem. W przypadku guzów wewnątrzbrzusznych nie odpowiadających na powyższe leczenie, wskazana jest

chemioterapia (Doksorubicyna i Dakarbazyna lub Metotreksat i Winblastyna) lub radioterapia.

Badania przesiewowe w kierunku pozostałych objawów pozajelitowych są nieuzasadnione ze względu na ich niską częstość występowania i/lub niewielką szkodliwość kliniczną.

V 4.5. Chemoprewencja zmian polipowatych w GOPP.

Ponieważ wykazano, że długotrwała (≥ 5 lat) terapia PPI powoduje 4-krotny wzrost ryzyka rozwoju sporadycznych FGP [136], jak również zaobserwowano regresję sporadycznych FGP po wycofaniu PPI [137], u pacjentów, u których stwierdza się ≥ 20 FGP lub FGP >10 mm, sugeruje się, jeśli to możliwe, przerwanie terapii PPI [125]. Zalecenia te są jednak niejednoznaczne – nadal nie jest jasne, czy ewentualne korzyści wynikające z regresji FGP przewyższają potencjalnie niekorzystne skutki przerwania terapii PPI [138].

W przeciwieństwie do łagodnego charakteru sporadycznych FGP, w ponad 40% FGP występujących w przebiegu FAP stwierdza się ogniska dysplazji. U chorych z FAP terapia PPI, prawdopodobnie w wyniku indukcji różnicowania i zaburzenia proliferacji komórkowej, hamuje rozwój dysplazji w FGP. W związku z powyższym sugeruje się chemoprewencję PPI wśród chorych z FAP z FGP i dysplazją dużego stopnia [57,138].

Wyniki badań dotyczące chemoprewencji D-Ad są rozczarowujące. W żadnym badaniu nie wykazano istotnych korzyści z użycia Sulindaku (2x200 mg vs. placebo [139]; 300 mg vs. węglan wapnia 380 mg/kalcyferol 500 mg [140]; 2x150 mg [141]). Phillips *i wsp.* [142] wykazali natomiast istotną statystycznie poprawę „jakości” D-Ad u pacjentów przyjmujących wysokie dawki Celekoksybu (2x400 mg) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, jednak takie dawki preparatu powodowały znaczny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [143].

Brak alternatywy dla leczenia endoskopowego/operacyjnego D-Ad jeszcze dobitniej podkreśla wagę problemu, potrzebę rzetelnej informacji, ścisłego nadzoru w optymalnych warunkach endoskopowych oraz odpowiednio wczesnej interwencji endoskopowej/chirurgicznej. Należy również wspomnieć, że wśród chorych kwalifikowanych do niniejszego badania u 3 pacjentów choroba dwunastnicy była w IV stadium Spigelmana (2 D-Ad z dysplazją dużego stopnia i 1 DA) – 1 pacjent z D-Ad z dysplazją dużego stopnia nie jest już pod opieką Poradni Proktologicznej (emigracja;

planowana pankreatoduodektomia), u 1 pacjenta z D-Ad z dysplazją dużego stopnia wykonano częściową endoskopową polipektomię (planowana polipektomia w znieczuleniu ogólnym lub pankreatoduodektomia), natomiast choremu, u którego rozpoznano DA okolicy brodawki Vater, operacyjnie wycięto guzowato zmienioną brodawkę (linie cięcia wolne od nacieku nowotworowego), jednak chory zmarł 2 lata później na raka trzustki.

VI WNIOSKI.

1. Zmiany polipowate w GOPP są częste i dotyczą 66,2% (43/65) pacjentów z FAP. Zmiany makroskopowe w żołądku obecne były u 50,8% (33/65) chorych, natomiast w dwunastnicy u 38,5% (25/65) chorych. FGP, G-Ad oraz HP stanowiły odpowiednio 52,2% (12/23); 30,4% (7/23) oraz 17,4% (4/23) zmian polipowatych żołądka. D-Ad z dysplazją małego i dużego stopnia oraz DA stanowili odpowiednio 85,7% (18/21); 9,5% (2/21) oraz 4,8% (1/21) zmian polipowatych dwunastnicy. Chorzy, u których stwierdzono D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz DA byli w IV stopniu Spigelmana i stanowili 4,6% (3/65) wszystkich pacjentów z FAP.
2. Czas, jaki minął od usunięcia jelita grubego, oraz obecność objawów pozajelitowych wydają się dobrymi parametrami do oceny ryzyka nowotworzenia w GOPP. Zmiany w GOPP obserwowano istotnie statystycznie częściej w czasie $5 \leq t < 10$ lat od (prokto)kolektomii ($p=0,0234$) oraz u chorych z objawami pozajelitowymi ($p=0,0124$). W ocenie ryzyka nowotworzenia w GOPP nie można kierować się obecnością zmian polipowatych w odbytnicy/zbiorniku jelitowym – jakkolwiek chorzy ze zmianami w GOPP, w porównaniu do chorych bez zmian w GOPP, wykazywali większą tendencję do rozwoju polipów w odbytnicy/zbiorniku jelitowym, różnica ta nie była istotna statystycznie.
3. Do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP predysponuje mutacja germinalna w genie *APC* między kodonami 1061-1465 ($p=0,0223$). Ponieważ jednak zmiany w GOPP występowały również u pacjentów, u których nie zlokalizowano mutacji germinalnej w genie *APC*, w patogenezie tych zmian należy wziąć pod uwagę także czynniki epigenetyczne, jak i możliwość mutacji germinalnej w genie *MUTYH*.

VII PIŚMIENNICTWO.

1. **Bisgaard ML**, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125.
2. **Rozen P**, Samuel Z, Rabau M, Goldman G, Shomrat R, Legum C, Orr-Urtreger A. Familial adenomatous polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic and clinical features. *Fam Cancer* 2001; 1: 75-82.
3. **Half E**, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4: 22.
4. [http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000134982;r=5:112707498-112846239;t=ENST00000257430)
db=core;g=ENSG00000134982;r=5:112707498-112846239;t=ENST00000257430
data wejścia: 25.08.2014
5. **Nagase H**, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993; 2: 425-434.
6. **Wallis YL**, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet* 1999; 36: 14-20.
7. **Fearnhead NS**, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 721-733.
8. **Beroud C**, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 121-124.
9. **Lamlum H**, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J, Frayling I, Efstathiou J, Pack K, Payne S, Roylance R, Gorman P, Sheer D, Neale K, Phillips R, Talbot I, Bodmer W, Tomlinson I. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nature Med* 1999; 5: 1071-1075.
10. **Plawski A**, Podralska M, Krokowicz P, Paszkowski J, Lubiński J, Słomski R. Rodzinna polipowatość gruczolakowata jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 7: 463-471.
11. **Bisgaard ML**, Ripa R, Knudsen AL, Bulow S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut* 2004; 53: 266-270.

12. **Midgley CA**, White S, Howitt R, Save V, Dunlop MG, Hall PA, Lane DP, Wyllie AH, Bubb VJ. APC expression in normal human tissues. *J Pathol* 1997;181, 4: 426-433.
13. **Horii A**, Nakatsuru S, Ichii S, Nagase H, Nakamura Y. Multiple forms of the APC gene transcripts and their tissue-specific expression. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 283-287.
14. **Rubinfeld B**, Albert I, Porfiri E, Munemitsu S, Polakis P. Loss of beta-catenin regulation by the APC tumor suppressor protein correlates with loss of structure due to common somatic mutations of the gene. *Cancer Res* 1997; 57: 4624-4630.
15. **Lamparska-Przybysz M**, Wieczorek M, Majorek M, Guzenda P. Rola szlaku Wnt/ β -katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych. *Współczesna Onkologia* 2006; 10, 10: 497-501.
16. **Narayan S**, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers *Molecular Cancer* 2003; 2: 41.
17. **Jasperson KW**, Burt RW. APC-Associated Polyposis Conditions. *GeneReviews* 2014.
18. **Rouse RV**. Familial adenomatous polyposis.
<http://surgpathcriteria.stanford.edu/gitumors/familial-adenomatous-polyposis/>
data wejścia: 20.08.2014
19. **Petersen GM**, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1658-1664.
20. **Croner RS**, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer* 2005; 5: 24.
21. **Bussey HJR**. Familial Polyposis Coli. Johns Hopkins University Press 1975.
22. **Church JM**, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 887-889.
23. **Evans DG**, Guy SP, Thakker N, Armstrong JG, Dodd C, Davies DR, Babbs C, Clancy T, Warnes T, Sloan P, Taylor TV, Harris R. Non-penetrance and late appearance of polyps in families with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1389-1393.
24. **Bertoni G**, Sassatelli R, Tansini P, Ricci E, Conigliaro R, Bedogni G. Jejunal

- polyps in familial adenomatous polyposis assessed by push-type endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 343-347.
25. **Matsumoto T**, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, Moriyama T, Yada S, Nakamura S, Yao T, Iida M. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 911-919.
 26. **Monkemuller K**, Fry LC, Ebert M, Bellutti M, Venerito M, Knipping C, Rickes S, Muschke P, Rocken C, Malfertheiner P. Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2007; 39, 1: 52-57.
 27. **Caspari R**, von Falkenhausen M, Krautmacher C, Schild H, Heller J, Sauerbruch T. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers syndrome. *Endoscopy* 2004; 36: 1054-1059.
 28. **Burke CA**, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100, 7: 1498-1502.
 29. **Iaquinto G**, Fornasarig M, Quaia M, Giardullo N, D'Onofrio V, Iaquinto S, Di Bella S, Cannizzaro R. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 61-67.
 30. **Katsinelos P**, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, Fasoulas K, Paroutoglou G. Wireless capsule endoscopy in detecting small-intestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol* 2009; 15, 48: 6075-6079.
 31. **Jagelman DG**, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1: 1149-1151.
 32. **Ruys AT**, Alderlieste YA, Gouma DJ, Dekker E, Mathus-Vliegen EM. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8, 7: 31-33.
 33. **Nagase H**, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52: 4055-4057.
 34. **Enomoto M**, Konishi M, Iwama T, Utsunomiya J, Sugihara KI, Miyaki M. The

- relationship between frequencies of extracolonic manifestations and the position of APC germline mutation in patients with familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 82-88.
35. **Ficari F**, Cama A, Valanzano R, Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, Esposito DL, Crognale S, Lombardi A, Messerini L, Mariani-Costantini R, Tonelli F, Battista P. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000; 82: 348-353.
 36. **Bertario L**, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1698-1707.
 37. **Giardiello FM**, Petersen GM, Piantadosi S, Gruber SB, Traboulsi EI, Offerhaus GJ, Muro K, Krush AJ, Booker SV, Luce MC, Laken SJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR. APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 521-525.
 38. **Gebert JF**, Dupon C, Kadmon M, Hahn M, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M, Schackert HK. Combined molecular and clinical approaches for the identification of families with familial adenomatous polyposis coli. *Ann Surg* 1999; 229: 350-361.
 39. **Michils G**, Tejpar S, Fryns JP, Legius E, Van Cutsem E, Cassiman JJ, Matthijs G. Pathogenic mutations and rare variants of the APC gene identified in 75 Belgian patients with familial adenomatous polyposis by fluorescent enzymatic mutation detection (EMD). *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 505-510.
 40. **Walon C**, Kartheuser A, Michils G, Smaers M, Lannoy N, Ngounou P, Mertens G, Verellen-Dumoulin C. Novel germline mutations in the APC gene and their phenotypic spectrum in familial adenomatous polyposis kindreds. *Hum Genet* 1997;100: 601-605.
 41. **Caspari R**, Friedl W, Mandl M, Möslein G, Kadmon M, Knapp M, Jacobasch KH, Ecker KW, Kreissler-Haag D, Timmermanns G et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343: 629-632.
 42. **Friedl W**, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521.

43. **Bonomi MR**, Misiukiewicz K, Posner M, Maki RG. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in two patients previously exposed to long-term pegylated liposomal doxorubicin. *Oncologist* 2012; 17, 12: 1594-1595.
44. **Gupta M**, Dhavaleshwar D, Vipin G, Agrawal R. Barrett esophagus with progression to adenocarcinoma in multiple family members with attenuated familial polyposis. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7, 5: 340-342.
45. **Gatalica Z**, Chen M, Snyder C, Mittal S, Lynch HT. Barrett's esophagus in the patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2014; 13, 2: 213-217.
46. **Jarvinen H**, Nyberg M, Peltokallio P. Upper gastrointestinal tract polyps in familial adenomatosis coli. *Gut* 1983, 24: 333-339.
47. **Watanabe H**, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatous coli: their incidence and histologic analysis. *Hum Pathol* 1978, 9: 269-283.
48. **Church JM**, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992, 35: 1170-1173.
49. **Tonelli F**, Nardi F, Bechi P, Taddei G, Gozzo P, Romagnoli P. Extracolonic polyps in familial polyposis coli and Gardner's syndrome. *Dis Colon Rectum* 1985, 28: 664-668.
50. **Jarvinen HJ**, Sipponen P. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous and juvenile polyposis. *Endoscopy* 1986, 18: 230-234.
51. **Burt RW**, Berenson MM, Lee RG, Tolman KG, Freston JW, Gardner EJ. Upper gastrointestinal polyps in Gardner's syndrome. *Gastroenterology* 1984, 86: 295-301.
52. **Domizio P**, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol* 1990, 43: 738-743.
53. **Bülow S**, Lauritsen KB, Johansen A, Svendsen LB, Søndergaard JO. Gastroduodenal polyps in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1985, 28: 90-93.
54. **Sarre RG**, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 1987, 28: 306-314.
55. **Iida M**, Yao T, Watanabe H, Itoh H, Iwashita A. Fundic gland polyposis in patients without familial adenomatosis coli: its incidence and clinical features.

- Gastroenterology 1984, 86: 1437-1442.
56. **Abraham SC**, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000, 157: 747-754.
 57. **Bianchi KL**, Buerke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6: 180-185.
 58. **Nakamura S**, Matsumoto T, Kobori Y, Iida M. Impact of Helicobacter pylori infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 51: 485-489.
 59. **Mabrut JY**, Romagnoli R, Collard JM, Saurin JC, Detry R, Mion F, Baulieux J, Kartheuser A. Familial adenomatous polyposis predisposes to pathologic exposure of the stomach to bilirubin. *Surgery* 2006; 140, 818-823.
 60. **Kurtz R**, Sternberg SS, Miller HH, Decosse JJ. Upper gastrointestinal neoplasia in familial polyposis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 459-465.
 61. **Spigelman AD**, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 30, 2: 783-785.
 62. **Ranzi T**, Castagnone D, Velio P, Bianchi P, Polli EE. Gastric and duodenal polyps in familial polyposis coli. *Gut* 1981; 22:363-367.
 63. **Sawada T**, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? *Endoscopy* 1995; 27: 6-11.
 64. **Marcello PW**, Asbun HJ, Veidenheimer MC, Rossi RL, Robert PL, Fine SN, Collier JA, Murry JJ, Schoetz DJ. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc* 1996; 10: 418-424.
 65. **Iida M**, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A, Fujishima M. Natural history of gastric adenomas in patients with familial adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome. *Cancer* 1988; 61: 605-611.
 66. **Offerhaus GJ**, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992, 102; 1980-1982.
 67. **Burt RW**. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 1462-1469.
 68. **Park JG**, Park KJ, Ahn YO, Song IS, Choi KW, Moon HY, Choo SY, Kim JP. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of

- three cases. *Dis Colon Rectum* 1992; 35, 996-998.
69. **Garrean S**, Hering J, Saied A, Jani J, Espat NJ. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg* 2008; 74, 1: 79-83.
 70. **Zwick A**, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, Spirio L, Chey WY. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113, 2: 659-663.
 71. **Hofgärtner WT**, Thorp M, Ramus MW, Delorefice G, Chey WY, Ryan CK, Takahashi GW, Lobitz JR. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94, 8: 2275-2281.
 72. **Goodman AJ**, Dundas SA, Scholefield JH, Johnson BF. Gastric carcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP). *Int J Colorectal Dis* 1988; 3, 4: 201-203.
 73. **Coffey RJ Jr**, Knight CD Jr, van Heerden JA, Weiland LH. Gastric adenocarcinoma complicating Gardner's syndrome in a North American woman. *Gastroenterology* 1985; 88: 1263-1266.
 74. **Iida M**, Aoyagi K, Fujishima Y, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S. Nonpolypoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 305-308.
 75. **Bertoni G**, Sassatelli R, Nigrisoli E, Pennazio M, Tansini P, Arrigoni A, Ponz de Leon M, Rossini FP, Bedogni G. High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1201-1206.
 76. **Alexander JR**, Andrews JM, Buchi KN, Lee RG, Becker JM, Burt RW. High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 167-170.
 77. **Yao T**, Iida M, Ohsato K, Watanabe H, Omae T. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977; 73: 1086-1092.
 78. **Bülow S**, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HF, DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53, 3: 381-386.
 79. **Heiskanen I**, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31: 412-416.
 80. **Björk J**, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, Martinsson

- T, Nordling M, Hultcrantz R. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1127-1135.
81. **Vasen HF**, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57, 5: 704-713.
 82. **Kadmon M**, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16, 2: 63-75.
 83. **Belchetz LA**, Berk T, Bapat BV, Cohen Z, Gallinger S. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 384-387.
 84. **Arvanitis ML**, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-642.
 85. **Bertario L**, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietroiusti M. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 225-234.
 86. **Sellner F**. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma-sequence in the small bowel. *Cancer* 1990; 66: 702-715.
 87. **Spigelman AD**, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RKS, Costello C, DeCosse JJ. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol* 1994; 47: 709-710.
 88. **Stolte M**, Pscherer C. Adenomacarcinoma sequence in the papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 376-382.
 89. **Spigelman AD**, Scates DK, Venitt S, Phillips RKS. DNA adducts, detected by 32P-postlabelling, in the foregut of patients with familial adenomatous polyposis and in unaffected controls. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1727-1732.
 90. **Scates DK**, Spigelman AD, Phillips RKS, Venitt S. DNA adducts detected by 32P-postlabelling, in the intestine of rats given bile from patients with familial

- adenomatous polyposis and from unaffected controls. *Carcinogenesis* 1992; 13: 731-735.
91. **Scates DK**, Venitt S, Phillips RKS, Spigelman AD. High pH reduces DNA damage caused by bile from patients with familial adenomatous polyposis: antacids may attenuate duodenal polyposis. *Gut* 1995; 36: 918-921.
 92. **Dobbie Z**, Spycher M, Mary JL, Häner M, Guldenschuh I, Hürliman R, Amman R, Roth J, Müller H, Scott RJ. Correlation between the development of extracolonic manifestations in FAP patients and mutations beyond codon 1403 in the APC gene. *J Med Genet* 1996; 33: 274-280.
 93. **Nieuwenhuis MH**, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 153-161.
 94. **Eccles DM**, van der Luijt R, Breukel C, Bullman H, Bunyan D, Fisher A, Barber J, du Boulay C, Primrose J, Burn J, Fodde R. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1193-1201.
 95. **Groen EJ**, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, Witjes MJ, Links TP, van Beek AP. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2439-2450.
 96. **Traboulsi EI**, Krush AJ, Gardner EJ, Booker SV, Offerhaus GJ, Yardley JH, Hamilton SR, Luk GD, Giardiello FM, Welsh SB, et al. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 661-667.
 97. **Moulin AP**, Zografos L, Schalenbourg A. RPE adenocarcinoma arising from a congenital hypertrophy of the RPE (CHRPE) treated with proton therapy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231, 4: 411-413.
 98. **Davies DR**, Armstrong JG, Thakker N, Horner K, Guy SP, Clancy T, Sloan P, Blair V, Dodd C, Warnes TW et al. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1151-1158.
 99. **Caspari R**, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, Augustin A, Kadmon M, Möslein G, Thomas G et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 337-340.

100. **Steinhagen E**, Guillem JG, Chang G, Salo-Mullen EE, Shia J, Fish S, Stadler ZK, Markowitz AJ. 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: 304-308.
101. **Herraiz M**, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, Daniels GH, Chung DC. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 367-373.
102. **Jarrar AM**, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E, Siperstein A, Burke C, Church JM. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011; 253: 515-521.
103. **Plail RO**, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 74: 377-380.
104. **Cetta F**, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 286-292.
105. **Giardiello FM**, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, Booker SV, Hamilton SR. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1996; 39: 867-869.
106. **Hirschman BA**, Pollock BH, Tomlinson GE. The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. *J Pediatr* 2005; 147: 263-266.
107. **Giardiello FM**, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, Kelley NC, Hamilton SR. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-1396.
108. **Marchesa P**, Fazio VW, Church JM, McGannon E. Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1023-1028.
109. **Smith TG**, Clark SK, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK. Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1739-1742.
110. **Rekik NM**, Ben Salah S, Kallel N, Kamoun M, Charfi N, Abid M. Adrenocortical secreting mass in a patient with Gardner's syndrome: a case report. *Case Report Med* 2010; 2010: 682081.

111. **Hamilton SR**, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-847.
112. **Sinha A**, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1222-1229.
113. **Wehrli BM**, Weiss SW, Yandow S, Coffin CM. Gardner-associated fibromas (GAF) in young patients: a distinct fibrous lesion that identifies unsuspected Gardner syndrome and risk for fibromatosis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 645-651.
114. **Wijn MA**, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007; 13, 4: 360-365.
115. **Bisgaard ML**, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 200-204.
116. **Pujol RM**, Casanova JM, Egado R, Pujol J, de Moragas JM. Multiple familial pilomatricomas: a cutaneous marker for Gardner syndrome? *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 331-335.
117. **Trufant J**, Kurz W, Frankel A, Muthusamy V, McKinnon W, Greenblatt M, Lazar A, Cook D, Bosenberg M. Familial multiple pilomatrixomas as a presentation of attenuated adenomatous polyposis coli. *J Cutan Pathol*. 2012; 39: 440-443.
118. **Paraf F**, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2744-2758.
119. **Gardner EJ**, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953; 5: 139-147.
120. **Fotiadis C**, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 14, 11: 5408-5411.
121. **Nugent KP**, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg* 1992; 79: 1204-1206.
122. **Tajika M**, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol* 2013; 19; 40: 6774-6783.

123. **Nugent KP**, Spigelman AD, Phillips RKS. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum* 1993; 36, 11: 1059-1062.
124. **Wilding A**, Ingham SL, Lalloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A, Evans DG. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012; 49: 264-269.
125. <http://www.uptodate.com/contents/gastric-polyps> data wejścia: 15.12.2014
126. **Preston SL**, Leedham SJ, Oukrif D, Deheregoda M, Goodlad RA, Poulosom R, Alison MR, Wright NA, Novelli M. The development of duodenal microadenomas in FAP patients: the human correlate of the Min mouse. *J Pathol* 2008; 214, 3: 294-301.
127. **Brosens LA**, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54, 7: 1034-1043.
128. **Yao K**. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26, 1: 11-22.
129. **Rey JF**, Lambert R, ESGE Quality Assurance Committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 901-903.
130. **Half EE**, Bresalier RS. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20, 1: 32-42.
131. **M'Koma AE**, Herline AJ, Adunyah SE. Subsequent adenomas of ileal pouch and anorectal segment after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *World J Colorectal Surg* 2013; 3, 2, pii: art1.
132. **Parc YR**, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001; 233: 360-364.
133. **Schlemper RJ**, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-255.
134. **Groves CJ**, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50, 5: 636-641.
135. **Balmaña J**, Castells A, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21, 5:

- 78-81.
136. **Jalving M**, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24, 9: 1341-1348.
 137. **Kim JS**, Chae HS, Kim HK, Cho YS, Park YW, Son HS, Han SW, Choi KY. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51, 5: 305-308.
 138. **Spiegel A**, Stein P, Patel M, Patel R, Lebovics E. A report of gastric fundic gland polyps. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6, 1: 45-48.
 139. **Nugent KP**, Farmer KCR, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618-1619.
 140. **Seow-Choen F**, Vijayan V, Keng V. Prospective randomized study of sulindac versus calcium and claciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 1763-1766.
 141. **Richard CS**, Berk T, Bapat BV, Haber G, Cohen Z, Gallinger S. Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 14-18.
 142. **Phillips RK**, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, Wakabayashi N, Shen Y, Zimmerman S, Godio L, Rodrigues-Bigas M, Su LK, Sherman J, Kelloff G, Levin B, Steinbach G, FAP Study Group. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50, 6: 857-860.
 143. **Solomon SD**, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; 117: 2104-2013.

ZAŁĄCZNIK 1

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49; tel. (61) 869 12 75

Poznań, dnia.....

INFORMACJA DLA PACJENTA

Szanowna Pani/Szanowny Pan.....

W związku z występowaniem u Pani/Pana zespołu polipowatości rodzinnej możliwa jest obecność patologii również w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego. W celu określania częstości i charakteru potencjalnych zmian zostanie u Pani/Pana wykonana gastroduodenoskopia z pobraniem wycinka.

Wyniki będą wykorzystywane do dalszych badań naukowych i publikowane w czasopismach medycznych, lecz zostaną ujęte w taki sposób, by niemożliwa była identyfikacja osoby badanej. W przypadku pytań i wątpliwości lekarz prowadzący badanie jest do Pani/Pana dyspozycji zarówno przed rozpoczęciem, jak i w trakcie badania.

Ze swej strony służymy wszelką dostępną wiedzą i zobowiązujemy się do odpowiedzi na wszelkie pytania, jakie może Pani/Pan mieć przed rozpoczęciem badania. Zgodę na uczestnictwo w badaniu wyraża Pani/Pan dopiero po wyjaśnieniu wszelkich wątpliwości, związanych pośrednio czy bezpośrednio z badaniem.

Pani/Pana dane osobowe zostaną wykorzystane wyłącznie na potrzeby i użytek programu badawczego i nie będą ujawniane osobom trzecim.

podpis i pieczęć lekarza udzielającego informacji

ZAŁĄCZNIK 2

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49; tel. (61) 869 12 75

Poznań, dnia.....

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU

Pani/Pan.....

Potwierdzam, że uzyskałam/em od zespołu prowadzącego badania wyczerpujące informacje, dotyczące zespołu polipowatości rodzinnej oraz występowania zmian patologicznych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wiem, że celem badania będzie gastroduodenoskopia z pobraniem wycinka.

Wyniki będą wykorzystywane do dalszych badań naukowych i publikowane w czasopismach medycznych, lecz zostaną ujęte w taki sposób, by niemożliwa była identyfikacja osób badanych. W przypadku pytań i wątpliwości osoba prowadząca badanie jest do dyspozycji zarówno przed rozpoczęciem, jak i w trakcie badania.

Podpisując zgodę, nie zrzekam się uprawnień przysługujących mi jako pacjentowi.

Wyrażam zgodę na przechowywanie i przetwarzanie moich danych osobowych dla celów powyższego badania.

data i podpis pacjenta

data, podpis i pieczęć lekarza

ZAŁĄCZNIK 3



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1020/12

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 8 listopada 2012 r.

rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:

dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz

w sprawie prowadzenia badań w

**Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologii Gastroenterologicznej i
Chirurgii Plastycznej UM w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Anna Lutkowska

Członkowie zespołu

badawczego:

dr n. med. Jacek Paszkowski

dr hab. n. med. Stanisław Malinger

Temat badań: "Ocena ryzyka nowotworzenia w górnym odcinku przewodu pokarmowego u chorych z zespołami polipowatości rodzinnych jelita grubego".

Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

STRESZCZENIE

Polipowatość rodzinna gruczolakowata (FAP) jest najczęstszym zespołem polipowatości rodzinnej. FAP związana jest z obecnością mutacji germinalnej w obrębie genu supresorowego *APC*. Klinicznie manifestuje się obecnością licznych polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego, wykazujących dużą tendencję do transformacji złośliwej. Postępowaniem z wyboru jest profilaktyczna (prokto)kolektomia.

U chorych z FAP polipy występują także w górnym odcinku przewodu pokarmowego (GOPP). W wielu pracach podejmowano próbę identyfikacji czynników predysponujących do nowotworzenia w GOPP, jednak wciąż jednoznacznie nie wskazano regionu genu *APC* odpowiedzialnego za powstawanie zmian w GOPP. Nie jest również znany dokładny fenotyp choroby u tych pacjentów. Ponadto, jak dotąd, nie określono częstości i charakteru zmian w GOPP w populacji polskiej.

Celem pracy było (1) określenie częstości i charakteru zmian polipowatych w GOPP u chorych z FAP, (2) analiza zależności między zmianami w GOPP a wybranymi parametrami klinicznymi oraz wskazanie parametrów predysponujących do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP, (3) analiza zależności między zmianami w GOPP a mutacją germinalną w genie *APC* oraz wskazanie mutacji predysponujących do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP.

Do grupy badanej zakwalifikowano 65 pacjentów (50 rodzin) Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu z rozpoznaną FAP, poddawanych okresowej, rutynowej kontroli endoskopowej DOPP. 64 chorych było po (prokto)kolektomii, 1 pacjent nie wyraził zgody na operację. Wszyscy chorzy w latach 2012-2013 mieli wykonane badanie endoskopowe GOPP (49 badań retrospektywnych, 16 prospektywnych). Mediana wieku grupy badanej – 34 lata.

Określono częstość, lokalizację oraz charakter zmian polipowatych w GOPP, a następnie dokonano analizy następujących zależności: zmiany w GOPP vs. czas od (prokto)kolektomii, zmiany w GOPP vs. zmiany polipowate w odbytnicy lub zbiorniku jelitowym, zmiany w GOPP vs. objawy pozajelitowe, zmiany w GOPP vs. mutacja germinalna w genie *APC*. Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.0 (StatSoft). Do porównania cechy w grupach wykorzystano testy nieparametryczne (skala nominalna, test niezależności chi-kwadrat). Analizę przeprowadzono na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Zmiany polipowate w GOPP stwierdzono u 66,2% (43/65) pacjentów z FAP. Zmiany makroskopowe w żołądku obecne były u 50,8% (33/65) chorych, natomiast w dwunastnicy u 38,5% (25/65) chorych. Polipy dna żołądka, gruczolaki oraz polipy hiperplastyczne stanowiły odpowiednio 52,2% (12/23); 30,4% (7/23) oraz 17,4% (4/23) zmian polipowatych żołądka. Gruczolaki dwunastnicy z dysplazją małego i dużego stopnia oraz gruczolakorak dwunastnicy/okolicy brodawki Vatera stanowili odpowiednio 85,7% (18/21); 9,5% (2/21) oraz 4,8% (1/21) zmian polipowatych dwunastnicy. Chorzy, u których stwierdzono D-Ad z dysplazją dużego stopnia oraz DA byli w IV stopniu Spigelmana i stanowili 4,6% (3/65) wszystkich pacjentów z FAP.

Dobrymi parametrami do oceny ryzyka nowotworzenia w GOPP wydają się czas, jaki minął od usunięcia jelita grubego oraz obecność objawów pozajelitowych. Zmiany w GOPP obserwowano istotnie statystycznie częściej w czasie $5 \leq t < 10$ lat od (prokto)kolektomii ($p=0,0234$) oraz u chorych z objawami pozajelitowymi ($p=0,0124$). W ocenie ryzyka nowotworzenia w GOPP nie można kierować się obecnością zmian polipowatych w odbytnicy/zbiorniku jelitowym – jakkolwiek chorzy ze zmianami w GOPP, w porównaniu do chorych bez zmian w GOPP, wykazywali większą tendencję do rozwoju polipów w odbytnicy/zbiorniku jelitowym, różnica ta nie była istotna statystycznie.

Do nowotworzenia w GOPP u chorych z FAP predysponuje mutacja germinalna w genie *APC* między kodonami 1061-1465 ($p=0,0223$). Ponieważ jednak zmiany w GOPP występowały również u pacjentów, u których nie zlokalizowano mutacji germinalnej w genie *APC*, w patogenezie tych zmian należy wziąć pod uwagę także czynniki epigenetyczne, jak i możliwość mutacji germinalnej w genie *MUTYH*.

ABSTRACT

Familial adenomatous polyposis (FAP) is the most common familial polyposis syndrome. FAP is associated with the presence of germline mutations in the *APC* tumor suppressor gene. It clinically manifests itself by the presence of multiple adenomatous polyps in the colon that have a strong tendency for malignant transformation. The treatment of choice is prophylactic (procto)colectomy.

In patients with FAP, polyps may also occur in the upper gastrointestinal (UGI) tract. Much research has been focused on identifying predisposing factors for neoplastic lesions in the UGI tract. However, to date, there is no conclusive evidence suggesting what region of the *APC* gene contributes to UGI lesions. The exact phenotype of the disease in patients with UGI lesions is also unknown. Furthermore, the frequency and nature of lesions in the UGI tract in the Polish population have not been determined.

The aims of this study were (1) to determine the frequency and nature of UGI polypoid lesions in patients with FAP, (2) to analyze the dependence between UGI lesions and selected clinical parameters and to identify parameters that predispose patients with FAP to neoplastic lesions in the UGI tract, (3) to analyze the relationship between UGI lesions and germline mutations in the *APC* gene and to identify mutations that predispose patients with FAP to neoplastic lesions in the UGI tract.

The study group consisted of 65 patients (50 families) from the Proctology Clinic of the Heliodor Świącicki Hospital in Poznań who had been diagnosed with FAP and were undergoing periodic endoscopic examinations of the lower GI. Sixty-four of the patients had undergone a (prokto)colectomy, and 1 patient did not consent to the surgery. All of the patients had a UGI endoscopy (49 retrospective studies, 16 prospective) in 2012-2013. The median age of the study group was 34 years.

The frequency, location and types of the UGI polypoid lesions were defined, and the following analyses were performed: UGI lesions vs. the time lapsed since the (procto)colectomy, UGI lesions vs. the polypoid lesions in the rectum/J-pouch, UGI lesions vs. the extracolonic manifestations and UGI lesions vs. the germline mutations in the *APC* gene. The statistical analysis was conducted with the help of Statistica 10.0 software. To compare the characteristics in the select groups of patients, non-parametric tests were used (nominal scale, chi-square test for independence). The difference was considered to be significant if $p \leq 0.05$.

UGI polypoid lesions were found in 66.2% (43/65) of the FAP patients. Macroscopic lesions in the stomach were present in 50.8% (33/65) of the patients, whereas 38.5% (25/65) of the patients had these lesions in the duodenum. Fundic gland polyps, adenomas and hyperplastic polyps accounted for 52.2% (12/23), 30.4% (7/23) and 17.4% (4/23) of the gastric lesions, respectively. Duodenal adenomas (D-Ad) with low and high grade dysplasia and adenocarcinoma (DA) of the ampulla of Vater accounted for 85.7% (18/21), 9.5% (2/21) and 4.8% (1/21) of the lesions in the duodenum, respectively. The patients who were diagnosed with D-Ad with a high grade dysplasia and DA, Spigelman stage IV, comprised 4.6% (3/65) of all of the patients with FAP.

Practical parameters to assess the risk of UGI neoplasia appear to be the time passed since the removal of the large intestine and the presence of extracolonic manifestations. Lesions in the UGI tract were observed significantly more often in time $5 < t < 10$ years since the (procto)colectomy ($p=0.0234$) and in patients with extracolonic manifestations ($p=0.0124$). The risk of developing UGI neoplasia was not correlated to the presence of polypoid lesions in the rectum/J-pouch. Patients with lesions in the UGI tract, compared to patients without lesions in the UGI tract, presented a greater tendency to develop rectal polyps/J-pouch polyps, but the difference was not statistically significant.

Germline mutations of the *APC* gene between codons 1061-1465 predispose patients with FAP to neoplasias in the UGI tract ($p=0,0223$). However, because lesions in the UGI tract also occur in patients without a germline mutation in the *APC* gene, epigenetic factors in the pathogenesis of these lesions and the possibility of germline mutations in the *MUTYH* gene should be taken into account.