



Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)

Medico responsabile: Vittoria Stigliano - tel. 06 52665015 - stigliano@ifo.it
Via Chianesi, 53 - 00144 Roma

Presidio di riferimento regionale per le Malattie Rare - D.G.R. n. 655 del 19 settembre 2008 ai sensi dell'art. 5 comma 1, lettera b) del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124" ed ai requisiti previsti all'art. 2, comma 2, e art. 5, commi 1,2,3,4 del Decreto Ministero Sanità 18 maggio 2001, n. 279.

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Febbraio 2013)

1. Inquadramento nosologico della malattia	2
1.1 Definizione	2
1.2 Aspetti epidemiologici	2
2. Diagnosi	3
2.1 Criteri clinici	3
2.2 Elementi strumentali	3
2.3 Test genetico	3
2.4 Definizione degli esami da eseguire per la diagnosi ed il follow-up	3
3. Terapia	5
4. Implementazione del PDTA	5
4.1 Ingresso al percorso	5
4.2 Organigramma per la valutazione multidisciplinare presso il CDR	5
5. Le Associazioni dei malati	6
Bibliografia	7
Allegati	7

1. Inquadramento nosologico della malattia

1.1 Definizione

Poliposi familiare è una definizione che comprende 3 sindromi ereditarie caratterizzate dalla presenza di polipi multipli del colon associati a lesioni extracoliche.

La **poliposi adenomatosa familiare classica (FAP)**, responsabile del precoce sviluppo di 100 o più adenomi coloretali, dalla inevitabile evoluzione in cancro (rischio lifetime 100%) e di lesioni neoplastiche extra-coloretali, che includono adenomi e carcinomi del tubo digerente superiore, tumori della tiroide, adenomi e carcinomi della papilla di Vater e anche forme di fibromatosi aggressiva (desmoidi intra-exatraddominali). Nei pazienti sottoposti a colectomia totale, infatti, la maggiore causa di mortalità è il cancro del duodeno e le complicanze associate ai desmoidi intraaddominali. Gli adenomi duodenali sono presenti nel 60-90% dei casi con un rischio di sviluppare un carcinoma fino al 36% dei casi classificati Spiegelman IV. Il rischio "lifetime" di cancro della tiroide nella FAP è riportato dal 2 al 12%, con età media di insorgenza a 25-30 anni, istotipo prevalentemente papillifero a variante cribriforme-morulare con sopravvivenza a 10 anni >95% per il basso potenziale metastatico.

La **poliposi familiare attenuata (AFAP)** è una forma di poliposi caratterizzata dalla presenza di meno di 100 adenomi, localizzati soprattutto nel colon destro, e con età di insorgenza più tardiva rispetto alla FAP classica. Si possono associare lesioni neoplastiche extra-coloretali, con frequenza a tutt'oggi non è ancora definita.

La **poliposi familiare associata a mutazione biallelica del gene MUTYH (MAP)**, a trasmissione autosomica recessiva, è generalmente caratterizzata da un fenotipo attenuato.

1.2 Aspetti epidemiologici

Nel mondo circa il 15% dei cancri del colon retto è di tipo familiare, di questi, circa l'1% è rappresentato dalla Poliposi Familiare. L'incidenza alla nascita è stata stimata essere di 1:8300. Nel 2009 l'EMEA ha stimato che circa 3-10/100.000 persone dell'Unione Europea sono affette da FAP, che corrisponde a 11.300-37.600 individui. Clinicamente (endoscopicamente, in quanto in realtà può essere asintomatica nelle fasi iniziali) la FAP classica si manifesta nel corso dell'adolescenza con uguale prevalenza in entrambi i sessi.

2. Diagnosi

2.1 Criteri clinici

La diagnosi viene effettuata sulla base del quadro endoscopico nella forma classica, mentre nella forma attenuata, non è a tutt'oggi definito il numero minimo di polipi per sospettare la sindrome (5-10). La diagnosi clinica è confermata, ove possibile, dal test genetico.

2.2 Elementi strumentali

La colonscopia è il gold standard nello studio del colon-retto. Gli strumenti ad oggi esistenti con alta definizione, la possibilità di utilizzare la magnificazione di immagini, la Narrow Band Imaging (NBI) permettono di identificare anche polipi piatti e di piccole dimensioni (<5 mm).

2.3 Test genetico

Il test genetico deve essere eseguito in prima istanza sul soggetto affetto. Se la mutazione viene identificata (maggioranza dei casi), si consiglia di estendere il test a tutti i familiari di I grado, al fine di identificare i portatori della malattia. Se la mutazione non viene identificata, non è possibile eseguire il test predittivo nei familiari di I grado, che dovranno comunque essere considerati potenziali portatori della malattia e seguire un adeguato programma di sorveglianza oncologica.

I geni responsabili della poliposi familiare classica e/o poliposi attenuata sono il gene **APC** e il gene **MUTYH**.

Il gene **APC** (Adenomatous Polyposis Coli) (Genbank: M74088) è responsabile del 70-80% dei casi di FAP classica, con un meccanismo di trasmissione di tipo autosomico dominante (i.e. la predisposizione alla malattia viene conferita dalla presenza di un allele APC mutato e, quindi, ciascun figlio di una persona malata ha il 50% di probabilità di ereditare la mutazione), ad alta penetranza (i.e. la mutazione è associata allo sviluppo di malattia nel 99% dei casi). Le mutazioni germinali a carico del gene APC FAP-associate causano generalmente la formazione di proteine APC tronche o l'assenza dell'intero prodotto proteico corrispondente all'allele mutato. Sono state descritte alcune correlazioni genotipo-fenotipo (i.e. sede della mutazione -> rischio di sviluppare un dato tipo di lesione) ma si osserva ampia variabilità d'espressione intra- e inter-familiare (i.e. persone con la stessa mutazione APC possono presentare una diversa severità della malattia in sede coloretale e anche un diverso spettro di manifestazioni extracoloniche).

Il gene **MUTYH** (mutY Homolog (E.coli)) (Genbank: U63329) è responsabile del 20% dei casi di FAP classica 'APC-negativi' che non presentano un'evidente trasmissione verticale della malattia e del 20-30% (in alcune serie) di casi di AFAP e di 'polipi adenomatosi multipli'. Questa forma di poliposi, come già specificato, viene indicata con l'acronimo MAP (**MUTYH-Associated-Polyposis**). La predisposizione alla malattia è conferita dalla presenza di due alleli MUTYH mutati (meccanismo di trasmissione di tipo recessivo) per cui ciascun fratello/sorella di un malato ha il 25% di probabilità di essere portatore di due mutazioni (avendo ricevuto da ciascun genitore l'allele mutato), mentre i figli di un malato ereditano una delle due mutazioni MUTYH presenti nel genitore affetto e il loro genotipo finale dipenderà da quello del genitore sano (solo se questi è portatore di una mutazione MUTYH, ciascun figlio avrà la probabilità del 50% di essere portatore di due mutazioni MUTYH). Manifestazioni extra-coliche FAP-associate (macchie retiniche, adenomi duodenali) sono state descritte anche in pazienti con mutazioni MUTYH ma lo spettro e la frequenza delle lesioni MAP-associate non è a tutt'oggi ben definito.

Lo scopo principale del test genetico è quello di consentire l'individuazione dei soggetti portatori della/e mutazione/i e quindi della malattia, anche prima della formazione dei polipi (test predittivo). I portatori di mutazione dovranno essere inseriti in un programma di sorveglianza oncologica.

2.4 Definizione degli esami da eseguire per la diagnosi ed il follow-up

L'esame endoscopico per la diagnosi di poliposi del colon deve essere effettuato sia nei carrier (portatori di mutazione nota) che nei soggetti appartenenti a famiglie con poliposi e mutazione non nota.

La sorveglianza per i tumori extracolici deve essere effettuata nei pazienti affetti.

A tal fine possiamo identificare **5 tipologie di pazienti**:

1) PAZIENTE AFFETTO DA FAP APC POS/MUTAZIONE NON NOTA

Sorveglianza del colon retto:

- a) **età 10-18 anni**, colonscopia totale annuale con biopsie dei 5-10 polipi maggiori. Quando compare displasia severa, o il numero di polipi è elevato ("un tappeto") si pone indicazione all'intervento chirurgico. Nei rari casi di forme attenuate con "small adenoma burden", l'opzione chirurgica dev'essere personalizzata e comunque considerata nel caso di poliposi non gestibile mediante polipectomie.
- b) **età >18 anni**, programmare intervento di chirurgia profilattica se presente un tappeto di polipi a carico del grosso intestino.
- c) **paziente già sottoposto ad intervento chirurgico, di colectomia totale con ileo rettoanastomosi**: deve effettuare retto ileoscopia ogni 6-12 mesi, di **proctocolectomia totale con ileopouchanastomosi o ileostomia terminale**: deve effettuare sorveglianza della endoscopica ogni 1-3 anni. Il timing della sorveglianza, in entrambi i casi varia in relazione all'adenoma burden, all'istologia villosa alla presenza di "flat adenomas" con bonifica totale dei polipi presenti; nei casi con poliposi a tappeto può essere indicata chemioprevenzione (vedi paragrafo specifico).

Sorveglianza tumori extracolici:

- a) **Tratto digestivo superiore**: gastroscopia con strumento a visione frontale e laterale dall'età di 20 anni. Consigliato l'utilizzo della classificazione di Spiegelman
- b) **Tiroide**: valutazione morfofunzionale annuale a partire dalla pubertà
- c) **Desmoidi della parete addominale e/o viscerali**: TC/RMN addome con mdc a partire dall'anno successivo all'intervento, ogni 5 anni

2) PAZIENTE AFFETTO DA FAP/AFAP MUTYH POS (MAP)

Sorveglianza del colon retto:

- a) **Small adenoma burden***, colonscopie totali annuali con polipectomia
- b) **Poliposi severa**: programmare intervento di chirurgia profilattica (vedi paragrafo specifico)
- c) **paziente già sottoposto ad intervento chirurgico**: sorveglianza come il soggetto affetto da FAP APC pos (vedi paragrafo 1.c.)

Sorveglianza tumori extracolici:

Indicata solo per il tratto digestivo superiore: gastroscopia con strumento a visione frontale e laterale dall'età di 30 anni. Consigliato l'utilizzo della classificazione di Spiegelman per gli adenomi del duodeno

3) SOGGETTO PORTATORE DI MUTAZIONE

a) del gene APC

Sorveglianza del colon retto: colonscopia totale a 10-15 anni d'età e poi annuale fino alla comparsa di adenomi. In seguito sorveglianza e trattamento secondo linee guida (vedi paragrafo 1). Nella forma attenuata associata a mutazione del gene APC, la colonscopia totale dev'essere effettuata a partire dall'età di 15-18 anni con un intervallo di 2-3 anni. Se sono presenti adenomi sorveglianza e trattamento secondo linee guida (vedi paragrafo 1). In caso di negatività dell'esame endoscopico continuare la sorveglianza.

b) del gene MUTYH

Sorveglianza del colon retto: colonscopia totale ogni 3 anni dai 25 anni d'età. Se sono presenti adenomi vedi paragrafo 2). Se non sono presenti, continuare la sorveglianza.

4) FAMILIARE DI FAP CON MUTAZIONE NON NOTA

Sorveglianza del colon retto: colonscopia a partire dai 10-15 anni d'età, ogni 12 mesi fino ai 24 anni, ogni 2 anni fino ai 34 anni, ogni 3 anni fino ai 44 anni, ogni 3-5 anni successivamente.

5) FAMILIARE DI AFAP CON MUTAZIONE NON NOTA

Sorveglianza del colon retto: colonscopia totale dev'essere effettuata a partire dai 15-18 anni d'età e poi ogni 2-3 anni. Se sono presenti adenomi vedi paragrafo 1). Se non sono presenti, continuare la sorveglianza.

I soggetti appartenenti alla tipologia 4) e 5) dovranno effettuare sorveglianza per tumori extracolici solo se risulteranno affetti da poliposi.

3. Terapia

POLIPY DEL COLON-RETTO

Nella forma con fenotipo classico è necessario effettuare una colectomia totale o proctocolectomia profilattica. Le opzioni chirurgiche (conservazione o meno del retto) variano in relazione al numero di polipi nel retto distale (<20) e l'età a cui effettuare l'intervento è definita in base al numero dei polipi ed alla presenza di displasia di alto grado.

Nelle forme con fenotipo attenuato l'opzione chirurgica dev'essere considerata nei casi con numero di polipi >20 nei controlli successivi a completa rimozione ("clean colon"), o alcuni polipi >1 cm o almeno 1 polipo con displasia di alto grado.

POLIPY DEL DUODENO

Il trattamento delle lesioni del duodeno è uno dei principali problemi correlati alle poliposi familiari adenomatose, a causa della complessità del trattamento endoscopico e/o chirurgico con alta incidenza di complicanze, di recidive locali. Ad oggi è ancora poco nota la storia naturale di queste lesioni. Nei centri specializzati per la definizione del trattamento e del follow-up endoscopico viene utilizzato lo score di Spiegelman..

4. Implementazione del PDTA

L'approccio al paziente è multidisciplinare.

4.1 Ingresso al percorso

Gli appuntamenti per la prima visita possono essere prenotati dalla Segreteria del Centro di Riferimento (CDR) situato presso l'UOSD di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) al numero telefonico 06 52666918 e/o all'indirizzo e-mail colontumoriereditari@ifo.it

Durante la prima visita viene effettuata una valutazione diagnostica e clinico-genetica ed i pazienti con sospetto diagnostico di Poliposi Familiare sono sottoposti ad un prelievo ematico per il test genetico. I portatori di mutazione identificati, vengono inseriti in un percorso diagnostico-terapeutico e di follow up che si svolge interamente presso l'IRE e gli appuntamenti sono fissati direttamente dalla Segreteria del CDR.

I pazienti vengono accompagnati nei vari step del percorso da personale dedicato medico, infermieristico o amministrativo.

Per i pazienti in età pediatrica ci si avvale del Presidio di Riferimento per la Poliposi Familiare dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù (*vedi Organigramma*).

4.2 Organigramma per la valutazione multidisciplinare presso il CDR

<i>Medico responsabile del CDR: Vittoria Stigliano</i>	
Disciplina	Referente
Gastroenterologia	Vittoria Stigliano Lupe Sanchez Mete
Diagnostica Molecolare	Aline Martayan
Diagnostica per Immagine	Mauro Caterino Marcello Greco
Chirurgia Generale	Maurizio Cosimelli
Endocrinologia	Maria Luisa Appetecchia Roberto Baldelli Agnese Barnabei
URP (Ufficio Relazioni con il Pubblico)	Giovanna D'Antonio
Gastroenterologia e Chirurgia Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambin Gesù	Luigi Dall'Oglio Tamara Caldaro Filippo Torroni

5. Le Associazioni dei malati

Nel 2006 nasce presso l'Istituto Regina Elena di Roma, L'AMOC Onlus - Associazione Malati Oncologici Colon-Retto Onlus, un'Associazione di volontariato con finalità esclusivamente di utilità sociale quali la prevenzione e l'informazione in favore dei pazienti ed ex-pazienti, colpiti da tumore del colon-retto e loro familiari, ricoverati presso l'Istituto Regina Elena di Roma. L'AMOC onlus è costituita da malati, parenti di malati, ricercatori, medici, imprenditori ed è stata e sarà attivamente coinvolta nelle attività di formazione e/o divulgazione per medici e malati di cancro del colon retto affetti da Poliposi Familiare, ad opera del Centro di Riferimento (vedi implementazione del PDTA).

Disegno di un percorso formativo per i professionisti sanitari coinvolti a qualsiasi titolo nell'assistenza

Il personale del Centro di Riferimento e delle strutture che con esso collaborano, si aggiorna periodicamente sull'argomento specifico grazie alla partecipazione a Corsi e Congressi, nonché all'organizzazione di corsi di formazione per MMG (medici di medicina generale) e specialisti (vedi implementazione del PDTA)

Bibliografia

Aretz S, HFA Vasen , S Olschwang. *Clinical utility gene card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP)*. *European Journal of Human Genetics* (2011) 19

Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. *MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype*. *Int J Cancer* 2006, 119: 807-14.

Escobar C., R. Munker, J. O. Thomas, B. D. Li & G. V. Burton. *Update on desmoid tumors*. *Annals of Oncology* 23: 562–569, 2012

Galiatsatos P, Foulkes WD. *Familial Adenomatous Polyposis*. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398

Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. *Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis*. *Ann Surg Oncol* 15: 2439-50.

Half E, Bercovich D, Rozen P. *Familial adenomatous polyposis*. *Orphanet J Rare Dis* 2009, 4: 22.

Harb WJ, Sturgis EM. *Differentiated thyroid cancer associated with intestinal polyposis syndromes: A review*. *Head Neck* 2009; 31: 1511–1519

Jasperson KW, Tohy TM, Neklason DW et al. *Hereditary and familial colon cancer*. *Gastroenterology* 2010; 138:2044-2058.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology_ Colorectal cancer screening, version 1.2012. online at www.nccn.org

Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM et al. *Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis*. *Clin Genet* 2007, 71: 427-33.

Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. *Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature*. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007, 61: 153-61.

Pagenstecher C, Gadzicki D, Stienen D et al. *A complex rearrangement in the APC gene uncovered by multiplex ligation-dependent probe amplification*. *J Mol Diagn* 2007, 9: 122-6.

Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. *Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)*. *Gut* 2008, 57: 704-13.