

Colorectal Eporediensis Centre

ITER FORMATIVO IN COLOPROCTOLOGIA

Tesina di fine corso

POLIPOSIS COLICHE DI ORIGINE

GENETICA

Dr Carmine Cartanese

INDICE

Introduzione.....	3
Poliposi adenomatosa familiare (FAP).....	5
Epidemiologia e genetica	6
Presentazione clinica	8
<i>Polipi colo rettali</i>	8
<i>Polipi intestinali extracolici</i>	10
<i>Manifestazioni extraintestinali</i>	14
Diagnosi.....	17
Screening	19
<i>Sorveglianza colo rettale</i>	19
<i>Sorveglianza duodenale</i>	21
Trattamento della poliposi colica	23
<i>Timing chirurgico</i>	23
<i>Trattamento chirurgico</i>	24
<i>IRA vs IPAA</i>	26
<i>Morbilità e mortalità di IRA ed IPAA</i>	32
<i>Funzione intestinale e qualità di vita di IRA vs IPAA</i>	34
<i>Follow-up del moncone rettale o della pouch</i>	40
<i>Aspetti e controversie di tecnica nell'IPAA</i>	43
Trattamento farmacologico	47
La poliposi MYH associata	48
Clinica.....	49
Diagnosi e management	50
Sindromi poliposiche amartomatose	51
Poliposi giovanile	52
Sindrome di Peutz-Jeghers	55
Sindromi poliposiche giovanili rare	59
Bibliografia.....	62

Introduzione

Le sindromi ereditarie di cancro colo rettale possono essere classificate in generale in due categorie sulla base della presenza o assenza di multipli polipi colo rettali. Il singolare sviluppo di un gran numero di polipi caratterizza le sindromi poliposiche [1] .

Le sindromi poliposiche di origine genetica si classificano in accordo alla istologia dei polipi in poliposi adenomatose e in poliposi amartomatose. Tra le prime riconosciamo la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e le sue varianti; tra le seconde abbiamo la poliposi giovanile, la sindrome di Peutz- Jeghers, la sindrome di Cowden, la sindrome di Ruvalcaba Myre Smith, la sindrome di Gorlin.

Tra i disordini ereditari non poliposici riconosciamo il cancro ereditario non poliposico (HNPCC).

L' HNPCC e la FAP sono le due più comuni malattie ereditarie, rendendo conto di circa il 5% di tutti i cancro colo rettali [2].

Si riporta un'attuale classificazione delle sindromi poliposiche con genotipo e fenotipo(tab 1) [3].

Tabella 1: GENOTIPO E FENOTIPO DELLE SINDROMI POLIPOSICHE

sindrome	Tipo di polipi	gene	Localizzaz	Ereditarie.	Organi colpiti
FAP	adenoma	APC	5q21-23	Autosomica dominante	G.I., cute, ossa, fegato, tiroide, tessuto fibroso, retina
Oligopoli posi	adenoma adenoma	APC, esoni 3 e 4 MYH	5q21-23 19p13	Autosomica dominante Autosomica recessiva	G.I Colon retto
Peutz Jeghers	PJ amartoma	LKB1/STK11	3	Autosomica dominante	Pigmentazione muco cutanea, G.I, ovaie, testicoli, pancreas, mammella
Coweden	Amartoma giovanile	PTEN	10q23.3	Autosomica dominante	
Ruvalcaba Myre Smith	Amartoma giovanile	PTEN	10q23.3	Autosomica dominante	G.I., macrocefalia, lipomi, emangiomi,
Poliposi giovanile	Amartoma giovanile	SMAD4 BMPR1A	18q21.1 10q22.3	Autosomica dominante	G.I
Gorlin	Amartoma giovanile	PTCH	10q23	Autosomica dominante	GI, cute, scheletro, cranio
Hereditary mixed polyposis	Adenoma, amartoma, iperplastic	CRAC1	? 15q13-14	Autosomica dominante	Colon retto (polipi giovanile atipici, con caratteristiche adenomatose e amartomatose)

Poliposi adenomatosa familiare (FAP)

La poliposi adenomatosa familiare rappresenta la prima sindrome poliposica riconosciuta e quella meglio caratterizzata[1]

La poliposi adenomatosa familiare è una rara malattia ereditaria trasmessa per via autosomica dominante, caratterizzata dallo sviluppo di numerosi (in genere superiore a 100) polipi adenomatosi del colon e retto.

La sindrome è classicamente definita come la presenza di > di 100 polipi adenomi colo rettali, o qualsiasi numero nella prole di pazienti con FAP.

Approssimativamente circa l'8% delle famiglie con FAP esibiscono una forma attenuata di FAP, caratterizzata dallo sviluppo di minori adenomi e cancri colo rettali ad un'età più avanzata [4].

Epidemiologia e genetica

L'incidenza della FAP e delle sue varianti è tra 1 su 7000 e 1 su 10000 nuovi nati. È responsabile di circa l'1% dei cancri colo rettali[3].

La malattia è dovuta ad una mutazione del gene APC, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5, nella regione 5q21-22; l'espressione colo rettale della mutazione sull'APC è variabile, potendo realizzare un quadro di poliposi profusa o una forma di FAP attenuata in cui gli adenomi sono minori di 100.

La malattia è ereditata in maniera autosomica dominante con una penetranza vicina al 100%.

Circa l'80% dei pazienti appartiene a famiglie con FAF; nel 15-20% dei casi le mutazioni dell'APC sono “de novo” senza evidenza clinica o genetica di FAP nei familiari; recenti studi indicano la presenza di mosaicismo in circa il 15% di tali casi [4].

L'APC è un gene oncosoppressore, con una regione codificante organizzata in 15 esoni; di questi il 15 contiene una regione ad alta incidenza di mutazione denominata “mutation cluster region” (MCR), compresa tra i codoni 1286 e 1513 [5].

La proteina media i segnali regolatori di crescita per mezzo della sua associazione con i microtubuli del citoscheletro e con la

proteina beta-catenina; l'associazione con la beta-catenina mediata dal legame con altre proteine (axina e conductina) comporta la sua degradazione. Quando l'APC è mutata, la beta-catenina non sufficientemente degradata entra nel nucleo e stimola la crescita cellulare. Perché la funzione dell'APC sia interamente perduta è necessario che entrambi gli alleli siano mutati. La funzione di un allele è perduta attraverso la mutazione ereditata a livello germinale; l'altro allele normale alla nascita può perdere la funzione durante la vita attraverso una mutazione sporadica o attraverso la perdita dell'eterozigosità.

Al momento sono conosciute più di 800 distinte mutazioni, lungo l'intera lunghezza dell'APC[6].

Esistono tuttavia due "hot spots" mutazioni al codone 1309 (esone 15) e al codone 1061 rendono conto di circa il 13% e 11% rispettivamente, delle mutazioni responsabili della FAP[6]; il codone 1049 è un altro comune sito[3]. Sebbene in maniera non assoluta, esistono delle correlazioni genotipiche/fenotipiche nella FAP. Mutazioni localizzate all'estemità 5', nei primi 4 esoni (codoni 1-157), all'estemità 3' dell'esone 15 (oltre il codone 1578) sono generalmente associate ad una forma di FAP attenuata (AFAP), caratterizzata da un numero di polipi relativamente basso (5-100) e da una tardiva età di insorgenza della malattia [3]. Mutazioni nella zona compresa tra i codoni 1250 -1464 (esone 15)

sono responsabili di un fenotipo severo di FAP, con insorgenza precoce e polipi profusi (>1000) [6]; un esempio di questo fenotipo è rappresentato da individui con frequente mutazione al codone 1309 (esone 15) [3].

I tumori desmoidi sono più comuni nella mutazione 3' del codone 1444 nell'esone 15. Più distale è la mutazione e più alto è il rischio di desmoidi. La presenza di ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHRPE), è di solito presente quando la mutazione è distale all'esone 9 [3].

Presentazione clinica

Polipi colo rettali

La FAP si caratterizza per la presenza di più di 100 polipi colo rettali che solitamente compaiono durante l'età adolescenziale; in minoranza di casi l'insorgenza dei polipi si manifesta ad un'età inferiore, intorno ai 10 anni e in qualche caso anche in neonati; virtualmente tutti i pazienti non sottoposti a colectomia profilattica svilupperanno un carcinoma del colon retto (di solito nel colon sinistro), che generalmente viene diagnosticato nella quarta – quinta decade di vita [6]. Benché siano descritti casi in età

adolescenziale ed infantile casi di carcinoma, il cancro è raro in un'età inferiore ai 20 anni [5].

Nei pazienti con la forma attenuata di FAP i polipi sono inferiori a 100, tendono ad essere più piccoli e piatti rispetto alla forma classica, localizzati in maniera predominante nel colon destro. Il cancro può sopraggiungere ad un'età più avanzata, in genere intorno ai 50 anni [6].

La più precoce lesione displastica, endoscopicamente rilevante, è rappresentata da foci di cripte aberranti (ACF); si tratta di una minuscola, piatta raccolta di cripte allargate, che di solito è invisibile ad una standard colonscopia, ma può essere identificata quando si utilizzano coloranti vitali; anche la magnificazione endoscopica può aiutare a riconoscere queste lesioni precoci [3].

I polipi colo rettali presentano tipicamente dimensioni inferiori al cm e sono in numero estremamente variabile, da alcune unità sparse nel colon sino a migliaia, tappezzanti l'intera superficie [5].

Bussey aveva riferito l'esperienza maturata presso il St. Mark's, riportando il numero di polipi presenti su 18 casi di colectomia totale, dove era possibile una conta accurata; il numero variava da 157 a 3676, con una media di 981 [5].

La distribuzione degli adenomi colici è anche di interesse; c'è una particolare predilezione per il lato sinistro del colon, eccetto che nella AFAP dove il lato destro è più colpito [5].

Pochi casi sono riportati in cui il retto è risparmiato dalla malattia. Gli adenomi possono essere peduncolati, sessili o anche piatti ed istologicamente presentare aspetti istologici tubulari, tubulo villosi o villosi [6]. La valutazione microscopica permette di rilevare innumerevoli microadenomi, non clinicamente evidenziabili, che possono limitarsi ad una sola cripta [3].

Il rischio di trasformazione in carcinoma è molto basso in caso di adenomi inferiori ai 5 mm. Il rilievo di polipi > 1cm è associato ad un rischio neoplastico del 47% e polipi superiori a 2 cm di solito contengono già focolai di carcinoma. Oltre alla dimensioni del polipo l'età del soggetto influenza il rischio di degenerazione neoplastica; generalmente il carcinoma viene diagnosticato ad un'età media di 39 anni. In circa il 45% dei casi si sviluppano cancri multipli [5].

Polipi intestinali extracolici

Il tratto gastrointestinale superiore è anche colpito nella FAP [6]. La grande parte di polipi gastrici nella FAP sono dei Fundic Gland Polyps, che occorrono con una incidenza di circa il 50-100%; si presentano in genere di piccole dimensioni (2-5mm), sessili e più

frequenti a livello del corpo gastrico. Istologicamente sono caratterizzati da una proliferazione di ghiandole tortuose, ramificate con frequenti dilatazioni cistiche. Sono considerate essere di natura amartomatosa e con piccola se non nessuna potenzialità maligna [7]. I casi associati a FAP sembrano presentare alcune peculiarità istologiche rispetto alle forme sporadiche; si osserva un maggior grado di metaplasia intestinale e di displasia. In letteratura si documentano alcuni casi (almeno due) di cancro gastrico in pazienti con FAP e Fundic gland polyps.

Pertanto in pazienti con Fundic gland polyps riscontrata all'endoscopia dovrebbero avere una colonscopia per escludere una FAP, ed essere sottoposti a biopsie random per svelare polipi displastici.

L'incidenza di adenomi gastrici è riportata essere in studi giapponesi intorno al 26%; un'incidenza minore (6-14%) è riportata da studi non giapponesi [7].

La localizzazione di questi adenomi è solitamente rappresentata dall'antro gastrico; la percentuale di adenocarcinomi dell'antro gastrico non sembra essere aumentata in pazienti con FAP dell'Europa e Nord America [7].

La prevalenza di adenomi duodenali varia da un 20 ad un 100%, in dipendenza in genere al tipo di procedura endoscopica eseguita (endoscopia con endoscopio a visione frontale o laterale) e dal

protocollo bioptico; una più alta scoperta di adenomi avviene attraverso l'utilizzo di multiple biopsie ed un endoscopio a visione laterale [7].

Il grado di severità della poliposi duodenale viene valutato in 4 stadi, secondo la classificazione di Spiegelman, basata sul numero, le dimensioni e le caratteristiche istologiche dei polipi (tab. 2)[7].

Tabella 2 : staging della poliposi duodenale secondo Spiegelman

	Punti 1	Punti 2	Punti 3
Polipi (n)	1-4	5-20	>20
Dimensioni (mm)	1-4	5-10	>10
Tipo istologico	Tubulare	Tubulo villosa	Villoso
Displasia	Lieve	Moderata	severa
Stadio 0: 0 punti; stadio I: 1-4 punti; Stadio II: 5-6 punti; Stadio III: 7-8 punti; Stadio IV : 9-12 punti.			

L'incidenza cumulativa di carcinoma duodenale nella FAP è di 100-331 volte maggiore che nella popolazione generale, pur rimanendo pari al 4%. All'endoscopia i polipi duodenali appaiono piccoli, superficiali, sessili o nei casi avanzati come larghe placche che si uniscono a tappezzare la mucosa. Solitamente sono localizzate nella seconda e terza parte del duodeno con relativo risparmio del bulbo duodenale. Tipicamente si dispongono intorno

alla papilla Vater, che appare nodulare e granulata. Istologicamente si tratta di adenomi simili a quelli colici e con vari gradi di displasia [7]. Ci può essere evidenza istologica di cambiamenti adenomatosi, ma senza evidenza di polipi [3].

Non è facile identificare i fattori di rischio per tale neoplasia. Sicuramente una poliposi duodenale severa di IV grado implica un rischio neoplastico elevato, pari al 4-10% [5].

Il grado di poliposi aumenta con l'età, con una percentuale del 20-52% di sviluppare uno stadio IV all'età di 75 anni [7].

Groves et al. avevano riportato un totale di 6 cancro in 114 pazienti dopo 10 anni di follow-up; nessun paziente con stadio 0 o I aveva sviluppato un carcinoma duodenale; 1 cancro si era sviluppato in ciascun stadio II e III della malattia; un 36 % di cancro (4/11) in pazienti con stadio IV [8].

Adenomi digiunali e ileali sono stati descritti, ma la loro reale incidenza è difficile da determinare. Spigelman e Phillips avevano riportato un'incidenza di adenomi digiunali del 40% e del 10% per gli adenomi ileali [3]

L'utilizzo della video capsula endoscopica, in pazienti con poliposi, ha permesso di identificare un 50% di casi con adenomi digiunali; gli adenomi ileali erano relativamente rari [9]. Inoltre la % di adenomi digiuno ileali sembra essere correlata alla severità della malattia duodenale. Adenomi possono essere trovati a livello

di una anastomosi ileo-rettale, a livello di una ileostomia o nella pouch ileale. Il potenziale maligno di queste lesioni è basso.

Manifestazioni extraintestinali

Oltre alla presenza di poliposi gastrointestinale, la FAP si associa con alcune manifestazioni extraintestinali.

Una causa di significativa morbidità è rappresentata dai tumori desmoidi, masse fibrose, non maligne ma localmente invasive; i desmoidi intraddominali sono più frequenti nella FAP, coinvolgendo spesso il mesentere; le più comuni complicanze sono rappresentate dall'occlusione del piccolo intestino e degli ureteri [6]. L'incidenza riportata dai vari registri va dal 3,6% al 13%; il picco di incidenza è tra i 28- 31 anni e l'80% si sviluppa dopo un intervento di chirurgia addominale [3]. Tra le cause dello sviluppo dei desmoidi si è pensato al trauma chirurgico, all'esposizione ormonale e a mutazioni di specifiche regioni dell'APC [6].

Sono state associate alla FAP altre neoplasie: cancri della tiroide, epatoblastomi, tumori biliari-pancreatici, tumori cerebrali e tumori surrenalici ed altri meno frequenti.

Un aumentata prevalenza di epatoblastomi è stata riportata in bambini maschi con FAP; una misurazione dell'alfa-feto-proteina

può essere utile per la diagnosi. Altri tumori frequentemente trovati sono l'epatoma e l'epatocarcinoma [3].

Tra le lesioni extraintestinali non neoplastiche riconosciamo: l'ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHPRE), gli osteomi, le anomalie dentarie e le cisti epidermoidi.

La CHPRE è la più frequente delle manifestazioni extraintestinali, presentandosi con un'incidenza tra l'87,5-100% [3].

Morfologicamente si presentano come piccole aree rotondeggianti di colorito scuro, localizzate nella porzione periferica della retina, spesso in prossimità delle diramazioni vascolari [5].

La presenza di almeno 4 aree di CHPRE (incluso entrambi gli occhi) sembra essere specifico per lesioni associate alla FAP [3].

In famiglie a rischio lo screening per la CHPRE sembra essere un modo ragionevole di individuare gli individui affetti [3].

Gli osteomi si riscontrano in più del 50% dei pazienti, tipicamente localizzati nelle ossa craniche, dove risultano facilmente palpabili, e nelle mandibole. La presenza di almeno 3 osteomi in soggetti a rischio per FAP è altamente suggestiva per la diagnosi di malattia [5]. Le anomalie dentarie si riscontrano con un'incidenza variabile dall'11 al 70% dei casi [5].

Sindrome di Gardner

Era originalmente descritta come una poliposi con cisti cutanee, osteomi e fibromi. È una variante della FAP ed è dovuta a mutazioni dello stesso gene della FAP classica. In particolare un fenotipo di sindrome di Gardner, desmoidi, cisti epidermoidi e osteomi presentano mutazioni a 3' del codone 1440. le manifestazioni extracoliche tipo sindrome di Gardner possono aiutare a predire il rischio di tumori desmoidi [3].

Sindrmo di Turcot

Definisce un'entità clinica caratterizzata da una poliposi adenomatosa multipla del colon e tumori del sistema nervoso centrale. Inizialmente si pensava fosse un'entità distinta dalla FAP; tuttavia si è dimostrato che la maggior parte delle famiglie con diagnosi clinica di Turcot avevano mutazioni del gene APC[56].

I tumori cerebrali sono di solito dei medulloblastomi, altri sono astrocitomi e ependimomi.

Tuttavia un piccolo numero di famiglie con Turcot hanno mutazioni nei geni responsabili dell' HNPCC.

L'espressione della poliposi colica è simile alla FAP classica; nelle forme in cui sono mutati i geni “ mismatch repair ” il fenotipo a livello colico è simile all'HNCPP[3]

Diagnosi

La diagnosi clinica della FAP classica si basa sull'identificazione di più di 100 polipi adenomatosi colo rettali.

Nelle fasi precoci quando la malattia è asintomatica, la diagnosi viene generalmente fatta o attraverso lo screening endoscopico annuale a partire dalla pubertà, o attraverso il riscontro della mutazione dell'APC al test genetico in parenti di pazienti affetti dalla malattia.

Poiché il retto è raramente risparmiato dalla malattia, una rettosigmoidoscopia e biopsie sono sufficienti per confermare la malattia. Una volta che sono trovati degli adenomi c'è indicazione ad eseguire una pancolonscopia per determinare la severità della malattia (numero dei polipi); questa informazione può essere utile per pianificare la chirurgia.

Un 20 % di pazienti non ha una storia familiare di FAP e può occasionalmente presentarsi con disturbi dell'alvo e/o sanguinamento rettale; più di 100 sincroni adenomi colo rettali permette una diagnosi clinica di FAP.0

In presenza di una oligopoliposi adenomatosa è necessaria una diagnosi genetica differenziale tra una AFAP, una poliposi MYH associata e un HNCP; test genetici alla ricerca di mutazioni MYH sono raccomandati in caso di test negativo per mutazioni sull'APC e in caso di un'ereditarietà di tipo recessivo.

Una diagnosi clinica di AFAP è più difficile; recentemente Nielsen et al. ha proposto dei criteri clinici per identificare le famiglie con l'AFAP: a) almeno 2 parenti di primo grado con 10-99 adenomi colo rettali diagnosticati dopo i 30 anni; b) un paziente con 10-99 adenomi diagnosticati dopo un'età di 30 anni e più un parente di primo grado con cancro colo rettale e pochi adenomi (< 10) polipi ; e per entrambi i criteri : c) nessun membro della famiglia con con FAP classica (>100 polipi) prima dell'età di 30 anni. L'APC mutazioni e quelle bi-alleliche del MUTYH sono responsabili della maggior parte delle AFAP (72%)[54]. Knudsen et al. propose i seguenti criteri diagnostici per l'AFAP: 1) un'ereditarietà di tipo dominante e 2) 3-99 adenomi colo rettali all'età di 20 anni o più[55].

In presenza di una poliposi colo rettale si impone una diagnosi istologica differenziale con le poliposi amartomatose, le poliposi iperplastiche, i pseudo polipi e la poliposi linfoide. La corretta diagnosi è facilmente stabilita di un numero rappresentativo di polipi (n= 4).

Una consulenza genetica e dei test genetici per l'identificazione della mutazione dovrebbero essere proposti a tutti i pazienti con FAP; se la mutazione è stata identificata, test genetici devono essere consigliati ai parenti di primo grado.

In più del 70% dei pazienti con FAP classica, può essere identificata una mutazione ai test genetici.

Spesso quando la malattia diventa sintomatica, è già avvenuta una trasformazione neoplastica; più del 50% ha già un cancro.

Il sanguinamento e la diarrea sono i sintomi più comuni, seguiti da dolore addominale e mucorrea. In caso sia presente perdita di peso, anemia o occlusione intestinale, è molto probabile che si già presente un cancro[3].

Screening

Sorveglianza colo rettale

Le recenti linee guida sul management clinico della FAP hanno fornito dei protocolli di sorveglianza colo rettale, sulla base delle evidenze presenti in letteratura (livello di evidenza III; grado di raccomandazione B), per pazienti con FAP classica e per quelli con AFAP[4].

Nei parenti con mutazione identificata ai test genetici il controllo endoscopico (sigmoidoscopia) dovrebbe durare per tutta la vita data l'alta penetranza della malattia (100%).

Nei parenti a rischio, in cui una mutazione non è stata identificata, la sorveglianza dovrebbe continuare sino ai 50 anni, dopo di che lo screening per il cancro colo rettale può seguire le linee guida per la popolazione generale.

Una sigmoidoscopia ogni 2 anni a partire dai 10-12 anni è ritenuta appropriata; nei casi senza mutazione identificata questa sorveglianza dovrebbe continuare sino ai 40 anni, dopo di che un esame endoscopico ogni 3-5 anni sino ai 50 anni può essere sufficiente. Una volta che gli adenomi sono evidenziati ad una sigmoidoscopia c'è indicazione ad eseguire una pan colonscopia annualmente sino a che viene pianificata la colectomia.

Nelle famiglie con AFAP viene raccomandato un differente protocollo; periodici esami endoscopici ogni 2 anni sono raccomandati a partire dai 18-20 anni; questo è dovuto al più tardivo inizio della malattia. Data la predominanza di polipi nel colon destro è necessario eseguire un colonscopia totale (tab. 3). [2].

Tabella 3 : protocollo di sorveglianza colo rettale in membri di famigli a rischio

	Esame	Limite di età	Intervallo
FAP classica	sigmoidoscopia	10-12 anni	2 anni*
AFAP	colonscopia	18-20 anni	2 anni*

* una volta che vengono identificati degli adenomi, è raccomandata una colonscopia annuale, sino a che non viene pianificato l'intervento di colectomia.

Sorveglianza duodenale

Il rischio di poliposi duodenale e di carcinoma è alto nei pazienti con FAP; è raccomandato pertanto nei pazienti con FAP una endoscopia del tratto digestivo superiore intorno all'età di 20 anni, con buona visualizzazione dalla papilla e della regione perivateriana utilizzando un endoscopio a visione laterale; dovrebbero essere eseguite delle biopsie di lesioni o biopsie random in caso di mucosa dall'aspetto macroscopicamente normale, per definire lo stadio secondo Spigelmann. In presenza di uno stadio 0 e I sec. Spigelman, una endoscopia ogni 5 anni può essere considerata; in presenza di una malattia in stadio II l'intervallo dovrebbe essere di 2-3 anni; in presenza di uno stadio III il controllo endoscopico dovrebbe essere annuale e andrebbe considerata la possibilità di una terapia endoscopica e farmacologica (celecoxib 800 mg/ die).

Nei casi avanzati della malattia, stadio IV, deve prendersi in considerazione l'intervento di pancreaticoduodenectomia con conservazione del piloro; un imaging preoperatorio attraverso un EUS e CT addome è necessario per stabilire l'operabilità della malattia (tumore invasivo o presenza di desmoidi). Continuare con la sorveglianza con eventuale terapia farmacologica e/o endoscopica nei casi non operabili (tab. 4) [7].

Tabella 4: sorveglianza e trattamento della adenomatosi duodenale nella FAP

Spigelman 0	Endoscopia a visione laterale + biopsie, ogni 5 anni
Spigelman I	Endoscopia a visione laterale + biopsie, ogni 5 anni
Spigelman II	Endoscopia a visione laterale + biopsie, ogni 2-3 anni
Spigelman III	Endoscopia a visione laterale + biopsie, ogni 1-2 anni
	Terapia con celecoxib 800 mg/die
	Considerare terapia endoscopica
Spigelman IV	EUS e CT
	Considerare profilattica pancreaticoduodenectomia piloro "preserving"
	Continuare sorveglianza e terapia farmacologica +/- endoscopica nei casi inoperabili

Trattamento della poliposi colica

Sebbene c'è evidenza in letteratura, che una parziale regressione dei polipi può essere ottenuta attraverso una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, la chirurgia rimane il principale trattamento. Se i pazienti non vengono sottoposti ad una colectomia profilattica, svilupperanno un carcinoma del colon retto.

L'età media in cui i sintomi si manifestano è intorno ai 20 anni, e l'età in cui il carcinoma si manifesta è intorno ai 39 anni [3].

Timing chirurgico

Una volta che la malattia è stata diagnosticata è necessario stimare con una colonscopia la severità della malattia.

Se la malattia colica è moderata e il cancro non è un problema immediato, l'intervento chirurgico può essere ritardato sino a che il paziente è fisicamente e mentalmente maturo per affrontare l'intervento ed il momento è conveniente nel contesto sociale, educativo e finanziario della famiglia [3]

Tuttavia non esistono linee guida sul timing chirurgico. In generale, una (procto)colectomia è indicata quando c'è un grande numero di adenomi con diametro > di 5 mm o adenomi con alto grado di displasia [4].

La maggior parte dei pazienti con FAP classica viene sottoposto a chirurgia in un'età compresa tra i 15-25 anni [4].

Trattamento chirurgico

La procedura di scelta per la FAP è ancora oggetto di dibattito.

Le opzioni chirurgiche includono la proctocolectomia restaurativa (RPC) con “ ileo-pouch anal anastomosis” (IPAA) , la colectomia con ileorettoanastomosi (IRA) e la proctectomia con ileostomia definitiva[3].

La proctocolectomia totale con ileostomia definitiva ha il vantaggio di eliminare tutta la mucosa colo rettale e pertanto il rischio di cancro colo rettale. Non protegge tuttavia dal rischio di neoplasie ampullari o del piccolo intestino. Ha naturalmente il grosso inconveniente di creare una stomia permanente che è di notevole disagio per un paziente giovane quale è di solito il paziente affetto da FAP. L'ileostomia può creare una serie di complicanze di ordine generale (disidratazione, squilibrio

idroelettrolitico, calcolosi renale..etc) e locale (retrazione, prolasso, ernia parastomale, escoriazioni peristomali..). Inoltre può scoraggiare gli altri membri della famiglia a sottoporsi a tale intervento. Esiste anche il rischio di danno alle strutture nervose pelviche con eventuali disfunzioni vescicali e sessuali; la ferita perineale può talvolta non guarire completamente, residuando un persistente “sinus” (fistola). L’intervento trova oggi scarse indicazioni [3,6]:

- 1) presenza di un carcinoma rettale avanzato e situato nel III inferiore del retto. In questo caso può essere controindicata la conservazione degli sfinteri.
- 2) Presenza di un danno sfinterico causato da pregressi fenomeni patologici perianali e da eventuali trattamenti chirurgici.
- 3) La necessità di eseguire una proctectomia, con l’impossibilità di confezionare una anastomosi tra pouch ileale e ano, per la presenza di un desmoide.

IRA vs IPAA

La colectomia totale con ileorettostomia (IRA) è un intervento relativamente semplice e con poche complicanze, che ristabilisce la continuità intestinale garantendo una buona funzione intestinale. Lo svantaggio principale è rappresentato dal rischio di cancro nel moncone rettale rimanente; circa la metà di questi pazienti verranno sottoposti ad una secondaria proctectomia per polipi rettali ricorrenti o per cancro rettale [10].

La proctocolectomia restaurativa con anastomosi pouch-ano (IPAA) è una procedura complessa, che ha il vantaggio di eliminare il rischio di cancro rettale, garantendo comunque una continuità intestinale. L'intervento è particolarmente difficile in uomini obesi con una pelvi stretta; c'è inoltre un rischio di riduzione della fertilità e di danni ai nervi pelvici. È possibile eseguire l'anastomosi tra pouch ileale e ano attraverso uno stappler circolare trans anale, tecnicamente più semplice, o manuale dopo mucosectomia del canale anale. Una ileostomia temporanea derivativa può non essere necessaria nel primo caso; è solitamente adottata con la seconda tecnica di anastomosi. In

aggiunta a questo per eseguire una anastomosi meccanica è necessario che la zona di transizione anale sia libera da adenomi [3].

Il principale motivo per scegliere un IPAA rispetto alla colectomia con IRA concerne il *rischio di cancro nel moncone rettale*. Nell'era pre-pouch le opzioni chirurgiche possibili ed offerte al paziente, erano due: una proctocolectomia totale con ileostomia definitiva ed una colectomia con IRA. La seconda alternativa era evidentemente preferita dai giovani pazienti con FAP. Pertanto vi era la tendenza ad eseguire questo intervento anche in casi con retto severamente interessato dalla malattia[3].

Church aveva dimostrato che quando il retto presentava un numero inferiore a 20 polipi nel retto ad una rettoscopia preoperatoria e meno di 1000 adenomi colici alla colectomia, 0/88 pazienti con IRA necessitava una proctectomia [11].

Sempre Church aveva riportato il rischio di cancro colo rettale dopo IRA, dividendo il periodo di analisi in un'epoca pre-pouch e post-pouch; nel primo caso l'IRA veniva eseguita in tutti i pazienti con malattia severa (> 1000 polipi documentati alla colectomia) e ad follow-up di 15 anni si riportava una % di K rettale del 13%; nel secondo il 61% dei pazienti con malattia severa aveva una IPAA e ad un follo-up di 5 anni su un totale di 135 pazienti, uno solo ha necessitato una protectomia, ma nessuno aveva sviluppato

un cancro (0%) [12]. Questi dati suggeriscono che un IRA può essere proposta ai pazienti con poliposi rettale e colica moderata, con un minimo rischio di cancro rettale e successiva proctectomia [3].

In uno studio recente Bulow et al hanno supportato l'ipotesi di Church, riportando una tendenza verso un più basso rischio di cancro nel periodo della pouch (2% di cancro rettale con un follow-up medio di 7 anni, 4/200) rispetto al periodo pre-pouch (10 % di cancro rettale con un follow-up medio di 16 anni, 56/576); tuttavia da un punto di significatività statistica il rischio di cancro e di proctectomia era inferiore solo nelle donne. Pertanto gli autori alla luce delle recenti evidenze di una ridotta fecondità nelle donne dopo pouch, ritengono l'IRA una valida opzione in giovani donne [13].

Fattori che influenzano il rischio di cancro del retto dopo IRA sono: la severità della malattia (n. di polipi nel retto e nel colon: pazienti con più di 1000 polipi avevano un rischio di cancro 2.3 volte più grande di quelli con meno di 1000 polipi) [14], la presenza di un cancro del colon all'inizio [15], l'età del paziente al momento della chirurgia (l'età più anziana è associate ad un aumentato rischio di cancro) e al follow-up [16] e il sito della mutazione sull' APC [12].

In uno studio di Bertario et al. l'incidenza di carcinoma rettale dopo IRA aumentava col tempo: a 10, 15, e 20 anni dopo la chirurgia il rischio cumulativo era del 7.7%, 13.1% e del 23% rispettivamente; inoltre la presenza di un cancro del colon al momento della chirurgia e la presenza di mutazioni tra i codoni 1250 e 1464 aumentavano di nove volte il rischio di cancro rettale [15].

In uno studio di Bulow et al., dopo un follow-up a lungo termine dopo IRA, il rischio cumulativo di cancro rettale dopo 40 anni era del 32 %, e il rischio di una proctectomia era del 70 % [17]. Il rischio di morire per un tumore del retto, dopo IRA, era del 12 % all'età di 65 anni [13]

Altri fattori suggeriti, sono rappresentati dalla lunghezza del retto ritenuto, dal grado di regressione dei polipi rettali dopo IRA e dall'adeguatezza della sorveglianza del retto[12].

È chiaro che il rischio di cancro rettale è proporzionale al grado di poliposi, e pertanto l'IPAA è il trattamento di scelta se il paziente ha un gran numero di adenomi rettali, per esempio più di 15-20 adenomi, un cancro colo-rettale, una severa displasia nel retto, grosso adenoma del retto (>3 cm) [4,6,18] ; nel caso in cui il retto è libero da adenomi o ne presenta in numero minore (< 20 polipi), entrambi le opzioni chirurgiche sono possibili e la scelta deve

essere fatta su una base individuale [4]; in pazienti con AFAP può essere una opzione [18].

Alcuni autori hanno proposto di usare i risultati del test genetico per scegliere la procedura chirurgica più appropriata nei pazienti con retto relativamente libero da polipi [19]. Questo può essere particolarmente utile per almeno 3 tipi di FAP fenotipi: pazienti con severa poliposi; pazienti con AFAP; pazienti con tumori desmoidi [18].

Mutazioni localizzate tra i codoni 1250 e 1464, specialmente quelle che interessano il codone 1309, sono associate con un fenotipo della malattia severo, e pertanto sono a rischio di sviluppare una poliposi del retto che richiede una proctectomia secondaria dopo IRA; le mutazioni localizzate nella parte 5' del gene sono associate ad un minor rischio di sviluppare polipi prima e dopo IRA [6]; in particolare nei pazienti con AFAP c'è una maggiore incidenza di adenomi nel colon destro ed un relativo risparmio del retto dai polipi. Pertanto per i pazienti con AFAP può essere raccomandato un intervento di IRA [18]. Pazienti con mutazioni dell'APC a rischio per lo sviluppo di desmoidi (distali al codone 1399) sono frequentemente associati ad una malattia colica moderata, con più bassa densità di polipi colici; per tali pazienti può essere consigliato posticipare il più tardi possibile l'intervento, trattando la malattia con un stretto follow-up e

chemioprolifassi; quando l'intervento è richiesto conviene intervenire in maniera definitiva con un IPAA [18].

Tuttavia non c'è consenso sull'uso del genotipo per guidare la scelta tra IRA e IPAA nei pazienti con retto relativamente risparmiato dalla malattia [2]. Alcuni studi hanno riportato tra l'altro delle variazioni intrafamiliari e interfamiliari della densità dei polipi in pazienti con mutazioni nel codone 1309[20].

Altri fattori che devono essere presi in considerazione nella scelta sono la fertilità e lo sviluppo di desmoidi.

Secondo le recenti evidenze di una diminuita fecondità in donne sottoposte ad IPAA (approssimativamente del 50%) [21], tale intervento dovrebbe essere evitato o posticipato in giovani donne desiderose di una gravidanza [4].

In pazienti con desmoidi, la conversione di un IRA ad un IPAA, potrebbe essere difficile per la presenza di desmoidi del mesentere che impediscono l'abbassamento della pouch a livello del pavimento pelvico. Pertanto in pazienti a rischio di sviluppare desmoidi (storia familiare positiva per desmoidi), il trattamento di scelta dovrebbe essere un IPAA[4].

Altri fattori che possono incidere sulla scelta del tipo di intervento sono legati alla procedura chirurgica: morbidità, mortalità, risultati funzionale e qualità di vita.

Morbidity and mortality of IRA and IPAA

Dati recenti riportano una minima mortalità (0-3%) e una morbidity tra il 14-21% [22,23,24] per l'intervento di IRA. Tra le complicanze postoperatorie possibili vi erano episodi di occlusione intestinale ed deiscenza anastomotica. Non essendo dissecata la pelvi non vi erano disturbi funzione sessuale. Malgrado una mortalità dopo intervento di proctocolectomia restaurativa molto bassa (0-1%)[18] la morbidity è significativa, variando da un 26% ad un 57%[22,24]. La complicanza più frequente è rappresentata dall' occlusione intestinale (occlusione del piccolo intestino: 10-15%); tuttavia nella maggior parte dei casi non richiede un reintervento [18].

Il leak anastomotico e la sepsi pelvica rende conto del 0-9 % dei casi[18] (tale complicanza è meno frequente rispetto a quelle che si osservano nella retto colite ulcerosa).

Heuschen et al. in uno studio retrospettivo ha riportato su un totale di 706 pazienti sottoposti ad IPAA un 19,2 % di complicanze settiche; in particolare un 23,4 % in pazienti con RCU e un 9,4% in pazienti con FAP; le complicanze nel secondo caso si verificavano nel 90% dei casi entro 1 anno rispetto al 63% nei casi di RCU; dall'analisi dei fattori di rischio, l'unico parametro in

grado di influenzare l'incidenza di complicanze settiche nella FAP è stato lo stato di tensione dell'anastomosi [25].

Una complicanza che si può osservare con una certa frequenza è rappresentata da una stenosi dell'anastomosi (4-12%); stenosi di tipo membranoso facilmente dilatabili con semplice manovra digitale si riscontrano dopo qualche settimana dall'intervento; stenosi più serrate che richiedono dilatazioni sotto anestesia o re-interventi sono rare [18].

Il fallimento della pouch con conseguente escissione può accadere in un 0-12% dei casi; tuttavia una chirurgia di salvataggio della pouch è possibile nella maggior parte dei pazienti in centri specializzati [18].

I disturbi urinari o della sfera sessuale dopo IPAA, dovuti a danni dell'innervazione si osservano raramente[5]. Il rischio sembra essere legato alla tecnica di dissezione adottata per la proctectomia (TME vs dissezione “ close rectal wall”); il rischio sembra evitato utilizzando la seconda tecnica [18].

L'utilizzo di questa tecnica nell'esperienza del St-Antoine, ha virtualmente annullato il rischio di disfunzioni urinarie e sessuali: 0.6 % di impotenza transitoria, 0% di eiaculazione retrograda, 1,7% di disuria postoperatoria transitoria e ritenzione urinaria[26].

In caso di utilizzo della tecnica TEM per FAP pazienti con tumore del retto resecabile o alto grado di displasia, vengono riportate

percentuali di disturbi urinari e sessuali del 10% e più [18]. A riguardo delle disfunzioni sessuali nella donna, la review di Colwell e Gray aveva riportato un 3-22 % di dispareunia e un 3% di donne con relazioni inibite per il timore di una involontaria perdita di feci; gli autori concludono che le donne sono più a rischio degli uomini, di disfunzioni sessuali[27]. Le disfunzioni nella donna potrebbero essere dovute ad una lesione dei nervi o imputabili ai cambiamenti anatomici nella pelvi.

Tuttavia una diminuzione delle disfunzioni sessuali e urinarie, è stata riportata con un aumento dell'esperienza nella IPAA [28]

Tuttavia viene riportata una ridotta fertilità in donne sottoposte ad IPAA [21], seppur in maniera minore rispetto ai pazienti con RCU.

Una delle complicanze più frequenti della IPAA (15-50%) è rappresentata dalla pouchite; nella FAP tale disturbo è molto meno frequente (0-11%) che nella RCU [18].

Funzione intestinale e qualità di vita di IRA vs IPAA

Madden et al. nel loro studio riportarono piccole differenze nella funzione intestinale tra IRA ed IPAA; nel primo caso la media di evacuazioni al giorno era di 3/24h e l'urgency occorreva nel 50% dei casi; l'IPAA portava ad una frequenza di 4.5/24h ed un 17 %

di urgency; l'evacuazione notturna avveniva nel 10% e nel 43% rispettivamente [22,24].

Ambroze et al. riportavano risultati funzionali simili tra le due procedure; l'IRA comportava una media di 4 evacuazioni al giorno; l'IPAA una media di 5 al giorno; tuttavia i pazienti con IPAA riportavano in maniera statisticamente significativa un soiling notturno [24].

In uno studio retrospettivo con un grande numero di pazienti, Van Duijvendijk et al. riportavano migliori risultati funzionali dopo IRA; in particolare significativamente migliore era: la frequenza di evacuazione diurna e notturna, il soiling, l'incontinenza passiva, l'abilità di discriminare tra feci e gas, la consistenza delle feci e la necessità di farmaci antidiarroici. Inoltre non c'era differenza nei risultati funzionali tra pazienti sottoposti ad un IPAA d'embrò e quelli che avevano un precedente intervento di IRA. Si riporta una tabella riassuntiva sui risultati evidenziati dagli studi sopra menzionati (tab. 5) [29].

Tabella 5: studi comparativi su risultati funzionali dopo differenti tipi di chirurgia

source	Type Surgery	N	Mean age (yr)	FOLLOW-UP (yr)	Mean stools (day)	Mean stools (night)	Mean stools at night (%)	Soiling (%)	Incontinence (%)
Ambroze 1992	IRA	18	32	6	4	1		11	6
	IPAA	91	28	4	5	1		9	4
Madden 1991	IRA	62	19	6.5	3		10		28*
	IPAA	30	31	5.2	4.5		40-45		40*
Van Duijvendijk 1999	IRA	148	28	12	4.7	1.3	62	35.7	7.4
	IPAA	102	36	6.3	5.9	2.1	79	61	24.8

* soiling e incontinence not differenziated

Una continenza fecale diurna viene trovata nel 80-95% dei pazienti, un “fecal spotting” di notte nel 32-42% e un soiling fecale notturno nell’1% [18].

Parc et al ha riportato risultati funzionali simili dopo IPAA a quelli di Ambroze et al.; in particolare questi non cambiano dopo un lungo periodo di follow-up (in media 14 anni), tuttavia lo sviluppo di un tumore desmoide comporta un peggioramento di questi, in maniera significativa per quanto riguarda la frequenza di evacuazione (8,3+/- 3.3/ die) e la continenza notturna (43 % incontinente) (tab. 6) [30].

Tabella 6: RISULTATI FUNZIONALI DOPO RCP

	All patients	Patients with mesenteric desmoid tumor	Patients without mesenteric desmoid tumor	P
NUMBERS OF STOOLS PER DAY	4.8 +/-2.5	8.3 +/-3.3	4.7 +/-2.5	0.03
NUMBERS OF STOOLS PER NIGHT	0.6+/-1	1.8+/-1.8	0.5+/-0.9	0.10
DAYTIME CONTINENT	97%	86 %	99 %	0.4
NIGHTTIME CONTINENT	87%	57%	90%	0.04
URGENCY	18%	29%	17%	0.84
MEDICATION	10%	14%	9 %	0.89

Alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione anche sul tipo di anastomosi meccanica e manuale per studiare i risultati funzionali dopo IPAA; la mucosectomia sembra diminuire la sensibilità anale e predisporre al soiling [29].

Remzi et al. ha riportato migliori risultati funzionali per la tecnica “ stapled ileal pouch –anal anastomosis” , in particolare in maniera significativa per quanto riguarda il soiling notturno e diurno, l'incontinenza, l'uso di pannolini e la possibilità di evitare una ileostomia; tuttavia bisogna fare i conti con un'aumentata incidenza (28 %) di adenomi nella zona di transizione anale [31]. I risultati dell'IPAA sulla qualità di vita sono più ambigui [13].

In uno studio della Cleveland Clinic del 1995, su un grande numero di pazienti (1005) sottoposti ad IPAA per RCU e FAP, la qualità di vita era riportata essere eccellente in quasi tutti i pazienti con FAP [32].

In un recente studio retrospettivo di Gunter et al, si sono confrontate le due procedure in termini di risultati funzionali e qualità di vita; su un totale di 22 IRA e 37 IPAA, i pazienti con IRA sperimentavano in maniera statisticamente significativa un migliore score di continenza (Wexner score e Jostarndt score) ed uno migliore di qualità di vita (Oresland score e Pemberton score). Tuttavia per gli interventi di IPAA erano state adottate entrambe le tecniche di anastomosi ileo anale, manuale e meccanica, con quest'ultima in grado di fornire leggermente migliori risultati rispetto alla prima. Inoltre tra i pazienti con IPAA, quelli senza complicanze avevano migliori risultati; tuttavia la significatività riguardava solo lo score di Oresland [23]. Van Duijvendijk et Al., in uno studio successivo del 2000, non aveva dimostrato una influenza dei migliori risultati funzionali dell'IPAA sulla qualità di vita; non c'era nessuna differenza tra IRA e IPAA [10]. Ko et al. non trovarono significative correlazioni tra risultati funzionali e qualità di vita, con un totale di 14 IRA e 30 IPAA [33]. Una recente meta-analisi di 12 studi comparativi tra il 1991 e il 2003, con un totale di 1002 pazienti, aveva analizzato le complicanze

postoperatorie precoci e tardive, i risultati funzionali e la qualità di vita delle due procedure chirurgiche. I risultati funzionali significativamente a favore dell'IRA erano: ridotta frequenza di evacuazioni nell'24h (2-6.1 vs 3.8-8), ridotta necessità di evacuazioni notturne, ridotta incontinenza durante la notte, ridotta incontinenza durante le 24 h e ridotta richiesta di pannolini nelle 24 h; il solo risultato funzionale a favore dell'IPAA era l' "urgency" fecale (39% dopo IRA vs 14% dopo IPAA). Nessuna differenza nell'incidenza di complicanze postoperatorie (occlusione intestinale, emorragia, sepsi intraddominale, deiscenza anastomotica, infezione di ferita); tuttavia un'aumentata incidenza di reinterventi entro i 30 gg era notata nell'IPAA. Tra le complicanze a lungo termine abbiamo un 5,5 % di incidenza di cancro rettale per l'IRA e uno 0% di cancro nella pouch per l'IPAA. A riguardo della qualità di vita non c'erano differenze nella restrizione della dieta e nelle disfunzioni sessuali sia nei maschi che nelle femmine [34].

Follow-up del moncone rettale o della pouch

In letteratura l'incidenza di cancro rettale dopo IRA varia da un 12 ad un 43 % [35].

Il rischio cumulativo di cancro rettale aumenta con l'età, del 10% a 50 anni e del 29% a 60 anni [16].

Il cancro del moncone rettale non è la sola principale ragione per rimuovere il retto dopo IRA. In uno studio scandinavo di 297 pazienti il retto veniva rimosso nel 15,8% dei casi per la presenza di multipli larghi adenomi, severa displasia, stenosi e incontinenza; nel solo 4,4 % dei casi l'indicazione era un cancro [3].

La frequenza del follow-up endoscopico del retto dipende dalla severità della poliposi rettale. Gli intervalli raccomandati variano da 3 a 6 mesi [4]. In presenza di multipli larghi adenomi rettali (> 5 mm) che mostrano alto grado di displasia c'è indicazione alla proctectomia [4]. Polipi < 5mm di diametro possono essere non trattati; la elettrocoagulazione di piccoli polipi determina una inutile cicatrice della mucosa rettale; in presenza di multiple cicatrici una lesione piatta del retto può essere difficile da rilevare [3]. Polipi con diametro > di 5 mm possono essere

asportati endoscopicamente[3]. Sono stati descritti inoltre casi di spontanea regressione dei polipi rettali dopo IRA [36].

Una secondaria proctomia può essere proposta a tutti i pazienti a meno che non c'è un cancro del retto basso o incontinenza fecale, per disfunzioni sfinteriche[3]

Anche dopo una IPAA profilattica, i pazienti con FAP sono a rischio di sviluppare adenomi con displasia o adenocarcinomi, sia nel canale anale che nella pouch ileale.

Il rischio è teoricamente maggiore dopo una anastomosi con stapled senza mucosectomia della zona di transizione anale rispetto alla tradizionale tecnica di mucosectomia ed anastomosi manuale; tuttavia anche con quest'ultima è possibile che isole di mucosa rettale rimangano al di sotto[18].

L'incidenza di polipi displastici nella zona di transizione anale residua dopo stapled anastomosi, è intorno al 28-31%; dopo una mucosectomia endoanale l'incidenza scende quasi alla metà (10-14%)[31].

Adenocarcinomi invasivi a livello della anastomosi ileo anale sono stati riportati sia dopo tecnica manuale che dopo stapled anastomosi; solo 8 casi sono stati riportati al momento, 4 dopo incompleta mucosectomia, e 4 dopo “double-stapled” anastomosi [18].

Adenomi e microadenomi possono svilupparsi nella pouch; la prevalenza di polipi, dopo lunghi follow-up, sembra essere tra l'8 e il 62%. Il rischio di sviluppare uno o più adenomi a 5, 10, 15 anni è del 7%, 35% e del 75%[37].

La maggior parte dei polipi riportati sono degli adenomi tubulari con displasia moderata, che improbabilmente progrediscono a cancro; tuttavia casi di adenocarcinomi della pouch sono stati descritti[18].

Pertanto è raccomandabile un regolare follow-up endoscopico ad intervalli di 6-12 mesi[4], sia della pouch che dell'area anastomotica nel canale anale, con biopsie di tutte le lesioni sospette, elettrocoagulazione di piccoli polipi o escissione trans anale dei polipi più grandi. In presenza di una displasia di alto grado, la mucosa della zona transazionale può essere escissa per via transanale e la pouch avanzata alla linea dentata [18].

La poliposi della pouch è stata trattata con successo anche con dosi di Sulindac per os, determinando regressione dei polipi [38]. La rimozione endoscopica dei polipi è possibile, anche se difficile per la sottigliezza della parete della ileale e per la fissità della mucosa ileale al sottostante muscolo[3].

Aspetti e controversie di tecnica nell'IPAA

Esistono alcune controversie nell'esecuzione dell' IPAA, come riportato da alcuni autori [18].

Gli aspetti discussi riguardano : il ruolo della mucosectomia trans anale con anastomosi manuale vs l'anastomosi meccanica “ double-stapled”; la tecnica di allungamento mesenterico; l'utilizzo di una dissezione perirettale “ close wall rectal” per preservare i plessi nervosi; la necessità di una ileostomia di protezione; il ruolo della laparoscopia.

L'aspetto di maggiore contenzione, riguarda il tipo di anastomosi da eseguire; alcuni esperti preferiscono la tecnica di “ double-stapled” per la sua relativa facilità di esecuzione e per i migliori risultati funzionali riportati; altri scelgono la tecnica manuale con mucosectomia endoanale per il rischio teorico di cancro nella zona di transizione anale ritenuta. Una recente meta-analisi di Lovegrove et al., con 21 studi inclusi (6 studi controllati randomizzati) dal 1988 al 2003, e con un totale di 4183 pazienti, aveva riportato un significativamente minore “seepage” notturno e uso di pannolini di notte a favore della tecnica “ double-stapled” ; inoltre la tecnica manuale con mucosectomia endoanale aveva una significativamente minore pressione anale a riposo e in contrazione. I due gruppi non presentavano nessuna significativa

differenza in termini eventi postoperatori avversi, qualità di vita o impotenza; la più alta incidenza di displasia nella zona di transizione anale per il gruppo senza mucosectomia endoanale, non raggiungeva una significatività statistica. Tuttavia gli autori ammettono che è necessario un più lungo follow-up per stimare il reale rischio di displasia[39].

Inoltre l'incidenza di displasia per pazienti con RCU e FAP dovrebbe essere analizzata separatamente. La poliposi canale anale sembra essere ridotta dopo mucosectomia, ma non eliminata; a tal proposito Remzi et al. riporta una più alta incidenza di sviluppo di adenomi della zona di transizione anale dopo “double-stapled” (28% vs 14%), che tuttavia non raggiunge una significatività statistica[31].

Al momento l'evidenza dei migliori risultati funzionali della tecnica “double-stapled” è più forte di quella relativa al rischio aumentato di displasia in assenza di una mucosectomia endoanale[49].

In linea generale la tecnica “doubled-stapled” può essere presa in considerazione quando il retto inferiore e il canale anale superiore sono liberi da adenomi; in caso contrario quando i polipi crescono al di sotto della linea dentata è indicata una mucosectomia endoanale con anastomosi manuale [3].

I criteri da prendere in considerazione nella decisione di eseguire o no una ileostomia di protezione per IPAA, sono i seguenti: condizioni cliniche generali, adeguato stato nutrizionale. L'età avanzata, le comorbidity, l'elettività della procedura, la motivazione del paziente, l'esperienza del chirurgo, l'assenza di complicanze intraoperatorie, buona vascolarizzazione della pouch, l'assoluta assenza di tensione sull'anastomosi [18].

Heuschen et al. aveva riportato come unico fattore di rischio per complicanze settiche, in FAP pazienti, lo stato di tensione dell'anastomosi[25]. A tal proposito la tecnica "doubled-stapled" potrebbe offrire dei vantaggi in termini di ridotta tensione dell'anastomosi. I pazienti con FAP sono meglio candidati per un IPAA senza ileostomia di protezione, per la giovane età, per le buone condizioni fisiche e per l'assenza di cambiamenti infiammatori dei tessuti[50].

La laparoscopia per l'IPAA si è dimostrata sicura e fattibile. Tra i vari studi disponibili solo uno è di tipo prospettico randomizzato, e relativo ad una tecnica "hand-assisted". Lo studio non dimostrava differenze in termini di recupero postoperatorio in 3 mesi dopo la chirurgia, valutato attraverso questionari sulla qualità di vita; non vi erano differenze statisticamente significative a riguardo della morbidity e degenza postoperatoria; il tempo

operatorio e i costi globali erano significativamente maggiori nel gruppo laparoscopico [40] .

Sulla scorta di questi risultati un recente studio, ha comparato una RCP totalmente laparoscopica (LRP) con la tecnica “Hand-assisted” RCP (HAL-RP) e open RCP (ORP), ipotizzando che la mancanza di reali benefici della RCP laparoscopica “hand-assisted” fosse da imputare al fatto che si trattasse di una tecnica ibrida, che prevedeva comunque una proctectomia open attraverso un Pfannenstiel ; la RCP totalmente laparoscopica non si è dimostrata in grado di offrire vantaggi clinicamente significativi a breve termine, a parte un precoce ritorno alla dieta; non c'erano differenze statisticamente significative intermini di morbidità, degenza postoperatoria (9 gg per LRP, 10 gg per HAL-RP, 11 gg per ORP), qualità di vita e costi totali; l'RCP totalmente laparoscopica richiedeva un tempo operatorio significativamente maggiore [51].

Un potenziale vantaggio della laparoscopia è rappresentato dalla ridotta formazione di aderenze postoperatorie; questo potrebbe condurre ad una ridotta incidenza di occlusioni del piccolo intestino dopo IPAA. Inoltre si è ipotizzato che l'approccio mininvasivo potrebbe ridurre il rischio di sviluppare desmoidi intraddominali postoperatori [18].

.

Trattamento farmacologico

C'è evidenza in letteratura che una regressione di adenomi colo rettali può essere ottenuta con l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), sia in pazienti con colon intatto sia in quelli sottoposti ad intervento di IRA [1].

Il primo farmaco che aveva dimostrato efficace nella FAP è stato il sulindac[2]. L'uso a lungo termine di questo farmaco riduceva il numero di adenomi colo rettali in più del 50 % dei casi, sia a livello colico che a livello rettale [41,42].

Tuttavia la maggior parte degli studi aveva mostrato una incompleta regressione e corti periodi di follow-up (< o uguale ad 1 anno) [43].

L'utilizzo di sulindac per os non si è dimostrato efficace nel prevenire lo sviluppo di adenomi colo rettali in pazienti geneticamente positivi, ma ancora senza evidenza fenotipica della malattia (adenomi rilevati endoscopicamente) [44].

I benefici a lungo termine della terapia con sulindac in pazienti con IRA non sono consistenti [43]; se da un lato viene riportata l'efficacia a lungo termine nel ridurre il numero di polipi nel retto ritenuto e la prevenzione di recidive di adenomi con alto grado di displasia[45], dall'altro l'efficacia nel tempo della terapia non sembra influenzare la progressione dei polipi verso un pattern di malignità [43].

L'utilizzo di farmaci inibitori selettivi della COX 2 ha permesso di ridurre gli effetti collaterali legati ai normali farmaci antinfiammatori non selettivi. Il celecoxib si è dimostrato capace di ridurre il numero di adenomi colo rettali del 28% [46]. Inoltre si è dimostrato ridurre il numero di adenomi duodenali[4]. Sfortunatamente sono stati descritti degli effetti collaterali cardiovascolari, in pazienti che utilizzavano un altro inibitore selettivo, il rofecoxib[4].

Sebbene la terapia farmacologica non si sostituisce alla terapia chirurgica della poliposi colica della FAP, un ruolo questa terapia potrebbe giocare nel posticipare la terapia chirurgica in pazienti con poliposi moderata e insieme alla sorveglianza endoscopica nel trattamento del moncone rettale dei pazienti sottoposti a colectomia profilattica[2].

Tuttavia, anche se i polipi regrediscono, non può essere assunto che la loro scomparsa dal retto rimanente rimuove il rischio di cancro colo rettale [3,4,47]

La poliposi MYH associata

Nel 2002, AL-Tassan et al. descrivevano un caso di poliposi colo rettale in due fratelli, senza mutazioni a livello germinale dell'APC[6]. Una nuova sindrome di cancro colo rettale ereditaria

veniva descritta; il gene responsabile è il MYH, la cui mutazione predispone un aumentato rischio di mutazione dell'APC.

Questa sindrome conosciuta come MAP (MYH- associated polyposis) ha un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo, essendo necessaria una mutazione bi-allelica del gene in questione, per la manifestazione della malattia. Il gene MYH è uno dei tre geni che fanno parte di un sistema biochimico (base excision repair pathway, BER), deputato al riparo dei danni ossidativi al DNA[3].

Due comuni mutazioni sono state trovate nel gene MYH: Y165C G382D; tuttavia altre mutazioni sono ritenute patogenetiche.

Pertanto alcuni casi di FAP sono dovuti alla perdita di funzione del gene MYH. Mutazioni bi-alleliche sono state trovate nel 26-29% dei pazienti con 10-100 polipi e nel 7-29% dei pazienti con 100-1000 polipi [4].

Clinica

I pazienti con FAP si presentano con un fenotipo attenuato; oltre ad un minore numero di polipi, c'è anche una debole storia familiare di poliposi e cancro colo rettale, a causa della trasmissione ereditaria di tipo recessivo; la malattia si manifesta nei parenti di secondo e terzo grado, in quanto è necessario che

entrambi gli alleli siano mutati[3]. Altre lesioni intestinali e manifestazioni extraintestinali associate alla FAP, come il cancro duodenale, gli osteomi e la CHPRE sono state riportate solo sporadicamente nei pazienti con MAP[4].

Diagnosi e management

I pazienti con MAP sono di solito diagnosticati attraverso la scoperta di multipli adenomi alla colonscopia, un test genetico per l'APC negativo e una storia familiare negativa o debole[3].

Il test per la mutazione del MYH è raccomandato per i pazienti che presentano caratteristiche cliniche della FAP, ma con test negativo per l'APC, e per quelli che presentano un pattern ereditario di tipo recessivo [6].

I membri della famiglia portatori di una mutazione del MYH monoallelica, non hanno probabilmente un aumentato rischio di cancro colo rettale, e pertanto non necessitano di una sorveglianza endoscopica [4].

Per i pazienti affetti da FAP, dovuta ad una mutazione bi-allelica del gene MYH, devono ricevere lo stesso protocollo di sorveglianza offerta ai pazienti con AFAP; l'età di inizio dello screening dovrebbe essere lo stesso di quello raccomandato nei

casi di AFAP (tra i 18 -20 anni); allo stesso modo, sono raccomandate delle colonscopie ogni 2 anni, piuttosto che delle sigmoidoscopie. Un endoscopia dei tratti superiori è ugualmente raccomandata a partire dai 25-30 anni.

A proposito del trattamento, qualora possibile, può essere indicata la rimozione endoscopica dei polipi; nei casi in cui è indispensabile un intervento chirurgico, una colectomia con anastomosi ileo rettale sembra essere sufficiente. Tuttavia nei casi in cui c'è una poliposi rettale severa, è consigliabile un intervento di proctocolectomia restaurativa [4].

Sindromi poliposiche amartomatose

I polipi amartomatosi sono polipi composti dal tessuto normalmente presente nell'organo colpito. Hanno un caratteristico aspetto multilobulato, spesso peduncolati e con un aspetto rosso chiaro.

Due tipi principali di polipi amartomatosi è possibile riscontrare nel grosso intestino: i polipi giovanili e i polipi di Peutz-Jeghers. I primi sono trovati nella poliposi giovanile, nella sindrome di Cowden, nella sindrome di ruvalcaba-Myrhe-Smith, nella sindrome di Gorlin e in quella di Cronkhite-Canada. Da un punto

di vista microscopico essi mostrano spazi cistici ed una lamina propria senza muscolo liscio. I polipi di Peutz-Jeghers presentano muscolo liscio entro la lamina propria[3].

Poliposi giovanile

È una malattia rara.

Esistono dei criteri diagnostici, stabiliti da Jass, per definire la poliposi giovanile: a) presenza di 5 o più polipi amartomatosi nel colon retto; b) qualsiasi numero di polipi amartomatosi nel colon retto in un paziente con storia familiare positiva; c) presenza di polipi amartomatosi nello stomaco o nell'intestino[48].

Sacchatello et al. proposero una classificazione della poliposi giovanile : a) poliposi giovanile colica; b) poliposi giovanile dell'infante, un sottotipo con povera prognosi a causa del precoce inizio della malattia, severa ipoalbuminemia e impossibilità a crescere; c) poliposi giovanile generalizzata, con polipi nel tratto gastrointestinale superiore ed inferiore[48].

Esistono delle differenze tra la sindrome poliposica giovanile con la poliposi giovanile solitaria del bambino. Nel primo caso la presenza di multipli polipi sono responsabili di secrezione mucosa, con severa ipokalemia ed enteropatia proteino

disperdente (ipoalbuminemia e ipoproteinemia); inoltre c'è una maggiore anemia da perdita di sangue rispetto alla forma solitaria. La poliposi solitaria giovanile si presenta solitamente nell'infanzia con un picco di incidenza intorno ai 4-5 anni, principalmente localizzata nel colon o nel retto, e con il sintomo più comune rappresentato dal sanguinamento rettale[48].

La poliposi giovanile in un terzo dei casi si trasmette con ereditarietà autosomica dominante; il 70 % dei pazienti con storia familiare presenta una mutazione a livello germinale o del gene SMAD4 o del BMPR 1[3]. Circa l'85% dei pazienti con poliposi giovanile si presenta nella prima e seconda decade di vita; il 98% dei pazienti hanno polipi colo rettali distribuiti in maniera relativamente uniforme lungo tutto il colon[48].

Intanto, il 14% aveva coinvolto lo stomaco, il 2% il duodeno, e il 7% il digiuno o l'ileo. L'età media di diagnosi è intorno ai 18.5 anni, e il 15 % ha anomalie extracoliche[48].

Tra i sintomi più comuni abbiamo: anemia, sanguinamento rettale, il prolasso e l'intussuscezione.

Inizialmente, si pensava che la poliposi giovanile non avesse un potenziale maligno; attualmente, con la dimostrazione che alcuni polipi possono presentare caratteristiche adenomatose, viene considerata una condizione premaligna simile alla poliposi adenomatosa[3]. Nel 1990, Jass et al, aveva quantificato il rischio

di sviluppare il cancro, e concludeva affermando che nei casi di poliposi solitaria il rischio è minimo, ma nei casi di poliposi il rischio cumulativo è più grande del 50%. Il rischio di cancro è approssimativamente lo stesso per le forme sporadiche e familiari di poliposi giovanile[48].

Viene inoltre riportato un aumentato rischio di sviluppare cancro gastrici in pazienti con poliposi giovanile, localizzata principalmente nel tratto gastrointestinale superiore; alcuni evidenze della letteratura hanno riportato casi di cancro pancreatico in giovani pazienti con poliposi giovanile[48].

Controversie esistono sul management[3].

Per alcuni autori la colectomia totale con ileorettoanastomosi era la procedura di scelta in selezionati pazienti, bambini con anemia da sanguinamento cronico, ipoproteinemia, anormale accrescimento, e con una intussuscezione non riducibile.

Jarvinen et al. raccomandavano una colectomia profilattica per bambini con JS e severo e ripetuto sanguinamento, guidando ad un arresto della crescita, e negli adulti con JS per il rischio di cancro.

Secondo altri la chirurgia doveva essere riservata per i pazienti con un numero grande di polipi, significativa anemia o altre complicanze. Negli altri casi ripetute colonscopie con polipectomie possono essere preferite rispetto ad una colectomia[3].

Non c'è accordo circa la frequenza dello screening endoscopico; tuttavia il numero di polipi e la percentuale di formazione di nuovi polipi può influenzare la frequenza dei controlli[3].

Altri autori raccomandano una proctocolectomia con J pouch ileoanoanastomosi come trattamento di scelta[52].

Recentemente Oncel et al. ha riportato un'alta percentuale di conversioni da IRA ad RCP, per l'aggressiva crescita di polipi nel retto rimanente[53].

I parenti di primo grado dovrebbero essere sottoposti a screening o attraverso test genetici o con l'endoscopia.

Sindrome di Peutz-Jeghers

È una sindrome rara, di solito familiare, con trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla formazione di polipi amartomatosi, specialmente del tenue, meno spesso nello stomaco e nel colon, e da pigmentazione della pelle e della mucosa delle labbra (in particolare dell'inferiore), e della cavità orale, oltre che della faccia volare delle dita della mano e del piede.

Sebbene per la maggior parte familiare, sono stati descritti dei casi che occorrono sporadicamente. Il gene responsabile della sindrome è il LKB1/STK11, un gene oncosoppressore localizzato sul

cromosoma 19p13.3. La malattia occorre con uguale frequenza nelle femmine e nei maschi. L'età d'inizio della malattia è varia, solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza.[3]. È stata descritta la presenza di polipi al di fuori del tratto gastrointestinale, a livello nasale, bronchiale, vescicale, renale e ureterale [48].

I polipi possono essere sessili, ma più spesso peduncolati, con ampio e corto peduncolo; possono variare da pochi millimetri sino ad alcuni centimetri. La pigmentazione muco cutanea spesso precede la formazione dei polipi, e tende a scomparire con l'età.

I sintomi più comuni sono rappresentati dal dolore addominale e dal sanguinamento rettale. Nel primo caso si realizzano transitori fenomeni di intussuscezione intestinale; meno frequentemente si creano quadri di occlusione intestinale completa che richiedono la chirurgia.

Attualmente è riconosciuta la potenzialità maligna di questi polipi. La letteratura riporta un aumentato rischio di tumori sia intestinali che extraintestinali. È stata dimostrata la trasformazione di polipi amartomatosi in polipi displastici (adenomatosi). Organi extraintestinali sono a rischio di sviluppare tumori: ovaie, mammella, utero, testicoli e pancreas.

La diagnosi di PJ è basata sui rilievi clinici e sull'aspetto istologico dei polipi.

Secondo Giardiello et al. una diagnosi definitiva di PJ può essere fatta sulla base della presenza di polipi istologicamente amartomatosi e almeno 2 dei seguenti criteri clinici: (1) storia familiare; (2) iperpigmentazione; (3) poliposi del piccolo intestino. Una diagnosi probabile è basata sulla presenza di 2 dei 3 criteri clinici, senza una verifica istologica di polipi amartomatosi. Test genetici possono essere usati per confermare la diagnosi [2].

Per pazienti senza una storia familiare, la diagnosi definitiva dipende dalla presenza di due o più istologicamente confermati, polipi tipo PJ [2].

Il trattamento deve essere conservativo nella maggior parte dei casi, con la chirurgia riservata solo alle forme complicate da sanguinamento massivo o da intussuscezione, quando la terapia conservativa fallisce. Una polipectomia endoscopica attraverso gastroduodeoscopia e colonscopia è raccomandata per polipi > 0.5 cm, per prevenire episodi di sanguinamento, intussuscezione e trasformazioni maligne; in genere eseguite ogni 2 anni.

Per i polipi del piccolo intestino viene raccomandata l'escissione in caso di diametri maggiori di 1,5 cm.

L'approccio chirurgico per i pazienti con sindrome di PJ è stato tradizionalmente quello di operare i pazienti con sintomi e rimuovere attraverso piccole enterotomie i polipi; con l'uso della enteroscopia intraoperatoria è stato possibile rimuovere altri polipi

presenti lungo l'intestino, e pertanto allungare i tempi di una nuova laparotomia.

La videocapsula enteroscopica è un metodo sicuro per analizzare il piccolo intestino in pazienti con PJ; potrà essere possibile fare uno screening, sorveglianza, diagnosi e determinare la necessità di un intervento chirurgico.[3]. Tuttavia è possibile che la video capsula non individui alcuni polipi [48].

Lo sviluppo dell'enteroscopia ha permesso di rivoluzionare il trattamento di questi pazienti; con tale tecnica è possibile valutare e trattare polipi che potrebbero causare intussuscezione, occlusione, emorragia o trasformazione maligna. Nei casi in cui non è possibile una polipectomia endoscopica, i polipi possono essere tatuati ed escissi al momento dell'intervento chirurgico [48].

Uno screening dalla nascita per i parenti di primo grado di pazienti con PJ è raccomandato; gli individui asintomatici che non mostrano segni clinici della malattia, dovrebbero eseguire test genetici per individuare l'eventuale presenza della mutazione responsabile della sindrome, a partire dall'età di 8 anni.

Tuttavia questi membri della famiglia a rischio dovrebbero eseguire le stesse raccomandazioni consigliate per gli individui affetti dalla sindrome (tab. 7) [2].

Tabella 7: RACCOMANDAZIONI DI SCREENING PER LA SINDROME DI PJ

Organo	Età di inizio	Intervallo	Test diagnostici
Colon	25	2 anni	Colonscopia
Tratto GI sup./ piccolo intestino	10	2 anni	Egds
	30		RX piccolo intestino
Pancreas	20	1-2	Eco endoscopia
			Eco addome
Mammella	20	2	Mammografia
		1	Esame fisico
Utero	20	1	Eco trans vaginale
		1	Biopsia endometriale
Cervice	20	1	Pap test
testicolo	10		Esame fisico
			Eco se clinicam. indicato

Sindromi poliposiche giovanili rare

La malattia di Cowden e la sindrome di Ruvalcaba-Myre-Smith sono due rare poliposi con polipi giovanili. In entrambe il gene coinvolto è il PTEN. La malattia di Cowden si caratterizza per la presenza di numerose lesioni verrucose sia intorno al naso, la bocca e gli occhi che all'estremità. Circa il 40% dei malati presenta polipi amartomatosi lungo il tratto gastrointestinale; che non sembrano essere preneoplastici. Tuttavia c'è un' aumentata incidenza di cancri della tiroide della mammella e della cute. Lo screening per neoplasie del tratto G.I sembra non necessario. La

sindrome di Ruvalcaba-Myre-Smith è un'altra variante della poliposi giovanile che si caratterizza oltre che per i polipi anche per la macrocefalia, la facies insolita e le papule pigmentate sulle pene. Uno screening sembra necessario come nella poliposi giovanile. La sindrome poliposica ereditaria mista è molto rara; i pazienti con questo disordine sviluppano polipi con caratteristiche istologiche miste : adenomatose, iperplastiche e amartomatose (polipi giovanili). Il rischio di cancro colo rettale è del 30%, e una sorveglianza endoscopica è raccomandata [1].

Bibliografia

- 1) **L. Strate et al.** Hereditary colorectal cancer syndrome. Cancer Causes and Control 2005; 16; 201-213
- 2) **I. R. Schreiber et al.** The hamartomatous polyposis syndrome: a clinical and molecular review. American J. Gastroenterology 2005; 100; 476-490
- 3) **M. Keighley and N. S. Williams.** Surgery of the anus, rectum & colon. Vol 1; 26; 941-966
- 4) **H.F.A. Vasen et al.** Guidelines for the clinical management o FAP: Gut 2008;57;704-713
- 5) **F. Tonelli.** Polipi e poliposi del colon. Collana monografica della soc.ital.chir. Cap 10; 183-281.
- 6) **Widgan Al-Sukhni et al.** Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and Lynch Syndrome. Surg Clin N Am 88; 2008;819-844
- 7) **Michelle C. Gallagher et al.** Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in familial adenomatous polyposis . Fam Cancer 2006;5;263-273
- 8) **Groves CJ et al.** Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) . Gut 2002; 50; 636-41
- 9) **Burke C et al.** The use of capsule endoscopy to detect small bowel polyps in patients FAP. Fam Cancer 2003; 2;29

- 10) **Van Duijvendijk P. et al.** Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for FAP. Br J Sur. 2000;87;590-596
- 11) **Church J et al.** Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? Dis colon rectum 2001;44;1249-1254
- 12) **Church J et al.** Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2003; 46;1175-1181
- 13) **Bulow S. et al.** Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis: dis colon rectum 2008; 51;1318-1323
- 14) **Debinski HS et al.:** Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 1996 Apr;110(4):1028-30
- 15) **Bertario L. et al.** Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial

adenomatous polyposis. Hereditary Colorectal Tumors Registry. Ann Surg. 2000 Apr;231(4):538-43.

- 16) **Nugent KP et al.** Rectal cancer risk in older patients with FAP and an ileorectal anastomosis: a cause for concern . Br J Surg. 1992 Nov;79(11):1204-6

- 17) **Bulow C et al.** ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 2000; 119;1454-60

- 18) **Alex Kartheuser et al.** restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. Fam cancer 2006;5;241-260

- 19) **Vasen et al.** Molecular genetic tests as a guide to surgical management of FAP. Lancet;1996;348;433-5

- 20) **Giardiello F. et al.** Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. Gastroenterology 1994; 106; 1542-7

- 21) **Olsen KO et al.** Female fecundity before and after operation for FAP. Br J Surg 2003;90;227-31
- 22) **Madden MV.et al.** comparison of morbidity and function after colectomy and ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for FAP. Br J Surgery 1991;78;789.
- 23) **Guntner K et al.** Patients with FAP experience better function and quality of life after ileorectal anastomosis than after ileoanal pouch. Colorectal disease 2003;5;38-44.
- 24) **Ambroze WL et al.** Familial adenomatous polyposis, results following ileal pouch-anal; Dis Colon Rectum 1992; 35;12-5.
- 25) **Udo A. Heuschen et al.** Risk factors for ileoanal J pouch – related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Ann Surg 2002; 235; 2; 207-216
- 26) **Alex Kartheuser et al.** Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis. A ten years experience. Surgery 1996;119;615-23

- 27) **Colwell JC et al.** what functional outcomes and complications should be taught to the patient with ulcerative colitis or FAP who undergoes ileal pouch anal anastomosis. JWOCN 2001;28; 184-9
- 28) **Tekkis et al.** Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. Ann Surg 2005; 241;262-8
- 29) **P. Van Duijvendijk et al.** Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in FAP. Ann Surg 1999; 230;5;648-654
- 30) **Y. Parc et al.** Longterm outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloproctectomy. Ann Surg 2004; 239;378-382
- 31) **Remzi FH et al.** Mucosectomy vs stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis functional outcome and neoplasm control. Dis colon rectum 2001;44;11; 1590-6
- 32) **V.W. Fazio et al.** Ileal pouch-anal anastomosis complications and function in 1005 patients. Ann surg 1995; 222;120-7
- 33) **Ko et al.** Does better functional result equate with better quality of life? Implications for surgical treatment in familial adenomatous polyposis. Dis colon Rectum 2000; 43;829-37

- 34) **O. Aziz et al.** Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2006;93:407-417
- 35) **Guilherme Campos Et al.** Rectal and pouch recurrences after surgical treatment for FAP. J gastrointestinal Surg 2008
- 36) **Filippakis GM, et al.** Spontaneous regression of rectal polyps following abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis, without sulindac treatment: report of four cases Endoscopy. 2007 Jul;39(7):665-8
- 37) **Parc YR et al.** Familial adenomatous: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. Ann Surg 2001;233:360-4
- 38) **Church JM.** Pouch polyposis after ileal-pouch-anal anastomosis for FAP. Report of a case. Dis Colon Rectum 1996;39:584-586
- 39) **R.E. Lovegrove et al.** Comparison of Hand-Sewn versus Stapled Ileal Pouch Anal Anastomosis (IPAA) following proctocolectomy. A meta-analysis of 4183 patients. Ann Surg 2006;244:18-26
- 40) **S. Maartense et al.** Hand-assisted laparoscopic versus open restoratyive proctocolectomy with ileal puch anal

anastomosi. A randomized trial. Ann Surg 2004;240;984-992

- 41) **Waddel WR** . Sulindac for poliposys of the colon. J surg oncol 1983; 24;83-7.
- 42) **Winde G.** Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with FAP by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Dis colon rectum 1995;38;813-30
- 43) **Galiatsatos P. et al.** Familial adenomatous polyposis American J gastrenterology 2006;101;385-398
- 44) **Giardiello FM. Et al** Primary chemoprevention of familial adenomatous with sulindac in FAP. N Engl J Med 1993;328;:1313-6
- 45) **Cruz-Correra et al.** Long term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective study. Gastrenterology 2002;122;3;641-5
- 46) **Steinbach G. et al.** The effect of celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor, in FAP. N Engl J Med 2000;342;1046-52
- 47) **Lynch HT et al** . Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. Cancer 1995;75;936-8

- 48) **Calva D. Et al.** Hamartomatous polyposis syndromes
Surg Clin N Am 88;2008;779-817
- 49) **W.M. Chambers and N.J.McC. Mortensen.** Should ileal pouch–anal anastomosis include mucosectomy?
Colorectal Disease 2007; 9; 384–3924
- 50) **Gignoux BM et al.** Ileal pouch-anal anastomosis without covering ileostomy. Gastroenterology Clin Biol. 2002;26;671-4
- 51) **S. W. Polle et al.** Total laparoscopic restorative proctocolectomy: are there advantages compared with the open and Hand-assisted approaches? Dis Colon Rectum 2008; 51;541-548.
- 52) **Scott-Conner et al.** Familial juvenile polyposis. Patterns of recurrence and implications for surgical management.. J Am Coll Surg 1995;181;407-13
- 53) **Oncel M. et al.** Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome. A case series. Dis Colon Rectum 2005;48;49-55
- 54) **Nielsen M. et al.** Germline mutations in APC mutations and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis . Clin Genet 2007;71;427-433

- 55) **Knudsen AL.et al.** Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. Fam Cancer 2003;2;43-55
- 56) **Hamilton S.R. et al.** The molecular basis of Turcot's syndrome. N.Engl, J. Med. 1995; 332;839-847