
Familjär adenomatös polypos

ILKKA HEISKANEN

Familjär adenomatös polypos (FAP) är en autosomal dominant ärftlig sjukdom där patienten har polyper i kolon och rektum. En eller några av dessa godartade polyper genomgår ofrånkomlig omvandling till karcinom. Sjukdomen har också många manifestationer utanför tjocktarmen.

Sällningen av riskpatienter påbörjas i pubertetsåldern och omfattar årliga undersökningar av kolon eftersom cancer alltid utvecklas hos obehandlade patienter. Profylaktisk kolektomi är indicerad innan sjukdomen ger symtom eller innan diffus polypos har utvecklats. Prognosen har förbättrats tack vare etableringen av centrala register för polypospatienter, sällning av familjemedlemmar som löper risk för att ha sjukdomen och kolektomi i ett tidigt skede.

Sklifasowski rapporterade 1881 det första säkra fallet av familjär adenomatös polypos (FAP). Omvandlingen av en polyp till karcinom beskrevs 1890 av Hanford. Den autosomala dominanta arvs gången beskrevs 1927 av Cockayne [1].

Gardner beskrev en släkt med polypos, multipla osteom och epidermoidcystor, vilket han ansåg vara en särskild genetisk sjukdom [2]. Sjukdomen kallas Gardners syndrom. Senare har desmoidtumörer och tandmissbildningar fogats till sjukdomsbilden. Gardners syndrom anses emellertid vara en variant av samma genetiska sjukdom där olika manifestationer av FAP uppträder utanför tarmen. Alm publicerade 1975 de första resultaten av behandling av familjär polypos på basis av det första nationella registret [3, 4].

Herrera och medarbetare upptäckte 1986 en deletion i den långa armen av kromosom 5 hos en patient med Gardners syndrom [5]. Följande år lokaliserades FAP-lokuset med kopplingsanalys till regionen 5q21-22 [6]. APC-genen (adenomatous poly-

lyposis coli) lokaliserades 1991 och dess sekvens klargjordes [7, 8].

REGISTER OCH EPIDEMIOLOGI

St. Marks polyposregister etablerades 1925 då Lochart-Mummery undersökte tre familjer med multipla adenom. Sedan dess har nationella eller regionala register uppställts överallt i världen, det finländska registret inledde sin verksamhet 1980 [9]. Sedan registreringen påbörjades har incidensen av kolorektal cancer från att ha varit 50–70 procent bland patienter som upptäckts på grund av symtom från tarmen gått ned till 3–10 procent

FÖRFATTAREN

MD Ilkka Heiskanen är specialläkare i gastroenterologisk kirurgi på Mejlans sjukhus, Helsingfors universitetscentralsjukhus.

bland patienter som upptäckts tack vare sällning av släktmedlemmar [10–12].

Registrrens uppgift är att bidra till att patienter som eventuellt är sjukdomsbärare upptäcks, att påminna patienter och kliniker om uppföljningen och därtill att främja forskning och utbildning.

En sjukdomsfrekvens vid födseln på mellan 1:7600 och 1:22000 har rapporterats. Prevalensen är mellan 2,29 och 2,62 per 100000 [10, 11, 13, 14]. FAP ligger bakom mindre än en halv procent av alla fall av kolorektal cancer. Penetransen vid FAP är emellertid ofullständig, och dessutom har spontana mutationer rapporterats i hela 46 procent [10, 12, 14, 15].

Adenomatösa polyper uppträder vanligen 10–20 år före uppkomsten av kolorektal cancer. Hos obehandlade patienter upptäcks de första polyperna i tjugofemårsåldern och de första tarmsymtomen uppträder när patienten är omkring 29 år. Diagnosen FAP ställs 3–5 år senare och cancer uppträder efter 7–8 år. Patienten dör i kolorektal cancer kort efter det att han har fyllt 40 [1, 10, 11].

PATOLOGI

Tjocktarmspolyperna är tubulära adenom som uppstår i det slemutsöndrande epitelet. Polyperna är spridda över hela tjocktarmen och de har varierande storlek, men de flesta har en diameter som är mindre än 5 mm [16].

De flesta karcinomen uppstår genom att ett adenom utvecklas till karcinom, vilket föreslogs av Muto et al. [17]. Vogelstein et al. har lagt fram en genetisk modell för uppkomsten av tumörer vid kolorektal cancer: en mutation i APC-genen initierar den neoplastiska processen och tumörutvecklingen fortskrider på grund av genetiska förändringar som inkluderar aktivering av onkogener (K-ras) och inaktivering av tumörsuppressorgener (APC, DCC, p53) [18].

Utvecklingen av karcinom ur ett adenom är antagligen långsammare i duodenum än i kolon [19, 20]. Cancer i duodenum eller periampullärt är ändå en betydande dödsorsak vid FAP [21, 22]. Den höga mortaliteten i kolorektal cancer har sannolikt lett till att andra mindre vanliga problem som cancer i duodenum inte har varit så uppenbara. Genom att sälla släktmedlemmar och göra profylaktisk kolektomi, vilket förebygger uppkomsten av kolorektal cancer, kommer man troligen att notera en ökad incidens av cancer i duodenum.

GENETIK

Med hjälp av kopplingsanalys kunde man 1987 lokalisera genen för FAP till regionen 5q21-22, vilket gjorde det möjligt att diagnostisera sjukdomen. APC-genen (adenomatous polyposis coli) kunde lokaliseras och sekvensen fastställas. Därefter var det möjligt att göra direkt genetisk testning.

APC-genen i regionen 5q21-23 består av 15 exoner och kodar för ett protein med 2843 aminosyror. Den anses fungera som en tumörsuppressoren. Det flesta mutationerna i APC-genen ger upphov till en stoppkodon via punktmutationer eller en läsrämsförskjutning, vilket resulterar i ett förkortat protein [23].

En lindrigare form av FAP (AAPC, Attenuated Adenomatous Polyposis Coli) som leder till färre än 100 polyper, innebär att kolorektal cancer uppträder senare och att polyperna är mer proximalt belägna. Mutationerna är belägna närmare 5'-terminalen av genen (exon 1) eller 3'-terminalen (exon 15) av APC-genen [24]. Lynch et al. beskrev ett syndrom med glest belägna och låga polyper som uppträdde i proximala kolon och övre gastrointestinalkanalen. Detta gavs namnet "hereditary flat adenoma syndrome" (HFAS) [25]. Den kliniska bilden, de patologiska fynden och genetiska studier visade att det rör sig om den lindriga formen av FAP.

Det föreligger en korrelation mellan en specifik mutation och den resulterande fenotypen [27]. Individer med identiska mutationer kan ändå ha olika antal polyper och varierande sjukdomsmanifestationer utanför kolon [28]. Korrelation mellan genotyp och fenotyp har observerats för desmoidtumörer, CHRPE (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium), riklig polypos och lindrig FAP.

Modifierande gener och miljöfaktorer kan ligga bakom variationerna i sambandet mellan genotyp och fenotyp. Det är möjligt att man kan modifiera rådgivning, uppföljning och behandling utifrån patientens genotyp [24, 30, 31].

DIAGNOS OCH SÄLLNING AV SLÄKTER

Diagnostiken och sällningen av riskbärare baserar sig på anamnes, klinisk undersökning och sigmoideoskopi med böjligt instrument. Detta inleds vid 10–14 års ålder och kolonoskopi görs om man upptäcker adenom. Polyperna bör absolut undersökas mikroskopiskt. Regelbundna undersökningar vart annat eller

TABELL 1. *Organförändringar utanför kolon hos patienter med familjär kolonpolypos*

Ektodermala vävnader	Mesodermala vävnader	Endodermala vävnader
Epidermoidcystor	Bindväven	Adenom i följande organ
Tumörer i centrala nervsystemet	Fibrom och fibrosarkom	Magsäcken
Kongenital hypertrofi av näthinnans pigmentepitel	Desmoidtumörer	Duodenum
	Diffus fibrosis	Hepatopancreaticobiliara trakten
	Excessiva intraabdominala adhesionser	Tunntarmen
	Ben	Endokrina organ
	Osteom	- Sköldkörteln, bisköldkörteln
	Exostos	- Binjurarna
	Skleros	- Hypofysen
	Dentala störningar	Karcinom i följande organ
	Tandrotscystor	Magsäcken
	Odontom	Duodenum
	Extra tänder	Hepatopancreaticobiliara trakten
	Ospruckna tänder	Tunntarmen
		Sköldkörteln
		Binjurarna
		Övriga fynd
		Polyper i funduskörtlarna
		Hepatoblastom

tredje år görs till 60 års ålder också om endoskopifyndet är negativt eftersom en sen debut av sjukdomen bör uteslutas. När diagnosen FAP är ställd bör endoskopi med biopsier av övre gastrointestinalkanalen göras hos patienter som är äldre än 20 år för att eventuella polyper i magsäcken och tolvfingertarmen skall upptäckas och för undersökning av biopsier. Patienter som har adenom skall undersökas varje eller vartannat år, annars görs undersökningen vart femte år [32].

Hudcystor, osteom och CHRPE kan uppträda före adenomen och utgör sjukdomsmarkörer som det är enkelt och billigt att utnyttja för att finna mutationsbärare. CHRPE är en klinisk markör som har ungefär 85 procents känslighet och 98 procents specificitet.

Mutationer i APC-genen kan undersökas med kopplingsanalys, men för att upptäcka en bärare behövs det minst två medlemmar av släkten. Om mutationen uppenbarligen är ny eller om familjemedlemmar inte finns, är enda möjligheten att göra en direkt mutationsanalys. De flesta mutationerna i APC-genen resulterar i ett förkortat protein vilket kan undersökas med speciella tester. Det kommersiella test som finns har en känslighet på 80 procent och så gott som 100 procent när man vet att mutationen finns i familjen [33-35].

Om man konstaterar en APC-mutation före de kliniska symtomen, skall sållningsprogrammets rekommendationer inte ändras. Om patienten inte har en APC-mutation kan

man avstå från uppföljningen eller göra den mindre omfattande [14, 35, 36].

Det är av största vikt att testade personer får genetisk rådgivning. De måste fullständigt inse testets betydelse och begränsningar. Ett test måste alltid vara förknippat med att den testade ges personlig rådgivning av en genetiker eller kliniker [37, 38]. Nyttan för den som löper risk att ha en AFP-mutation, eller för föräldrarna, är minskad osäkerhet, ökad följsamhet vid uppföljningen och ändringar av sållningen. Det har inte förekommit allvarliga negativa psykiska reaktioner som en följd av testresultatet, men detta bör tas i betraktande [36]. Oriktigt använd genetisk testning medför risker för feltolkning och även för falskt negativa resultat [39].

KLINISK BILD

Familjär adenomatös polypos är en systemsjukdom som manifesterar sig i vävnader från alla tre groddbladen och som uppträder också utanför kolon: i ektodermala vävnader (hudcystor, ögonlesioner och endokrina tumörer), i endodermala vävnader (levertumörer, adenom och adenokarcinom i magsäcken, tunntarmen och gallgångarna) och i mesodermala vävnader (tandanomalier, desmoidtumörer och osteom), (Tabell 1).

TJOCKTARMEN

Patienterna har mellan en och tusentals adenomatösa polyper i tjocktarmen eller ändtar-

men. Dessa uppträder sent i barndomen eller i tidig vuxen ålder. I anamnesen noteras en lätt ökning av tarmens tömningsfrekvens och lös avföring. Symtomen är blödning från ändtarmen, diarré, buksmärta, slemmig avföring eller förstoppning. Patienten kan vara symptomfri också om det finns ett stort antal polyper.

DESMOIDTHUMÖRER

Desmoidtumörer uppkommer ur den muskulära aponeurosvävnaden och har en oskarp gräns. De kan uppträda i mesenteriet och i retroperitonealrummet, vilket kan leda till obstruktion av mesenterialkärnen eller tarmen och till hydronefros. Den icke-metastaserande tumören kan därför till och med orsaka patientens död [40].

Desmoidtumörer är sällsynta, incidensen är 2–4 fall per en miljon [41]. Omkring 10 procent av FAP-patienterna får desmoidtumörer och anhopning i familjer har dokumenterats. Desmoidtumörer och komplikationer till följd av dem har ansetts som den näst vanligaste dödsorsaken hos FAP-patienter som undergått kolektomi, dock inte i finländska och danska patientmaterial [21, 22, 42, 43]. Faktorer som utlöser desmoidbildning är kirurgiskt trauma, graviditet och andra hormonella faktorer. Andra mindre klara faktorer påverkar också uppkomsten av desmoidtumörer.

ÖVRE GASTROINTESTINALKANALEN

Så gott som alla FAP-patienter har adenomatösa polyper också i magsäcken och tunntarmen. Polyper i funduskörtlarna, vilket annars är ovanligt, förekommer vid FAP; både antalet och storleken varierar kraftigt. Funduskörtlarnas polyper har ansetts vara hamartomliknande strukturer och inte egentliga neoplasier [16]. Ibland kan de vara adenomatösa, vilket tyder på en potentiell risk för malignisering [44]. Adenomatösa polyper kan uppträda i antrum.

Vid den första undersökningen upptäcks adenom i duodenum hos mellan 66 och 92 procent av patienterna. Om man använder endoskop med sidoriiktad optik, tar rikligt biopsier och upprepar undersökningen tillräckligt ofta, kan man sannolikt konstatera adenom i duodenum hos varje FAP-patient. Duodenaladenomatosis i stadium IV, som medför den högsta risken för cancer, har konstaterats hos omkring 10 procent av FAP-patienterna [45–47]. Den kumulativa cancerincidensen har emellertid varit endast 4 procent [45, 48].

Tunntarmspolyper är ovanliga och den exakta incidensen är inte känd.

KONGENITAL HYPERTROFI AV RETINAS PIGMENTEPITEL (CHRPE)

Blair och Trempe konstaterade 1981 att det finns ett samband mellan Gardners syndrom och pigmentstörningar i näthinnan, senare benämnt CHRPE. Förekomsten av denna markör varierar i olika undersökningar. Den har rapporterats uppträda hos mellan två tredjedelar och samtliga patienter. CHRPE kan påvisas mycket tidigt med en direkt, enkel och billig oftalmologisk undersökning.

HUD OCH BEN

De mjukdelstumörer som uppträder är för det mest epidermoidcystor men också lipom, talgkörtelcystor och neurofibrom påträffas. Hudcystor och osteom kan uppkomma innan tarmadenomen ses [49–51].

ANDRA NEOPLASIER

Turcot fann ett samband mellan familjär polypos och maligna tumörer i det centrala nervsystemet [52]. Detta har senare verifierats på molekylnivå [53].

Hepatoblastom under barndomen är en ovanlig malign embryonal tumör som uppträder i samband med FAP. Andra tumörer som rapporterats är gallvägsadenom, karcinom i levern, gallblåsan och gallgångarna samt i pankreas [54, 55].

Sköldkörtelkarcinom har också förknippats med FAP. Även andra neoplasier utanför tjocktarmen har rapporterats (Tabell 1).

BEHANDLING

LÄKEMEDELSTERAPI

Olika försök har gjorts med metabolisk behandling och dietära föreskrifter. En fiberrik diet med tillskott av E- och C-vitamin ledde till en obetydlig regression av adenom i rektum [56, 57]. Den så kallade CAPP-studien kommer sannolikt att visa vilken effekt aspirin och stärkelse har vid FAP [58]. Kalcium per os har haft en varierande inverkan på risken för koloncancer och kan i själva verket vara till nackdel vid FAP [59, 60].

Nonsteroidala antiinflammatoriska medel (NSAID), som sulindak, minskar slemhinneproliferationen utan att ha biverkningar och leder till en signifikant återbildning av polyper [61, 62]. Dessa medel inhiberar tillväxten in vitro av cellinjer från koloncancer utan att detta är beroende av prostaglandi-

ner men snarare sker via apoptos [63]. Därtill har man nyligen visat att cyklooxygenas-(COX)-2-inhibitorn selecoxib gör att antalet polyper i kolon och rektum minskar [64]. Sulindakbehandling är en möjlighet efter ileorektal anastomos (IRA) och för patienter för vilka tarmpåse inte lämpar sig [65]. Effekten har emellertid visat sig vara övergående, och minskningen av adenomen har inte hindrat uppkomsten av cancer [63, 66].

KIRURGISK BEHANDLING

Kirurgi är den enda effektiva behandling som hindrar uppkomsten av cancer vid FAP. Man bör fatta ett individuellt beslut om vilken operation som skall utföras och vid vilken tidpunkt. Detta baserar sig på patientens ålder samt den endoskopiska och histologiska undersökningen [67]. Beslutet fattas utifrån patientens önskan, kirurgens preferenser och möjligheterna för uppföljning. Valet att operationsmetod är emellertid en kontroversiell fråga [65].

Kirurgisk behandling är indicerad under de sena tonåren. Vuxna skall opereras så snart diagnosen är fastställd. Tidig kolektomi bör ovillkorligen göras på grund av svår dysplasi eller om adenomen är stora eller växer snabbt. Gentester kan påverka beslutet genom att man kan identifiera släkter med mindre maligna APC-mutationer [24, 31]. Ileorektal anastomos försämrar inte överlevnaden bland sådana patienter och kan därför vara en mer acceptabel behandling. I en färsk analys av registerdata visade det sig att ileorektal anastomos lämpar sig för patienter med en lindrig fenotyp eller lindrig FAP (attenuated FAP) [68].

Kolektomi var standardoperation, man valde där mellan kolektomi med ileorektal anastomos (IRA) och proktokolektomi med ileostomi (PC+I). I många centra har man föredragit IRA. Funktionsbevarande proktokolektomi (restoring proctocolectomy, RPC, proktokolektomi med ileumpåse och anastomos till anus) blev ett alternativ sedan man utvecklat tekniken för ileumpåse [70].

För närvarande rekommenderas funktionsbevarande proktokolektomi (RPC) som första alternativ vid profylaktisk kirurgisk behandling av FAP-patienter [71]. Operationen utförs primärt för tonåringar, för patienter som kan förmodas ha svårigheter med uppföljningen och för patienter som har omfattande mattliknande polypos i rektum eller cancer i kolon eller i övre rektum. Funktionellt är resultatet lika efter RPC och IRA [72,

73], eller med fördel för IRA [74, 75]. Risken för cancer i rektumstumpen gör emellertid att man i minst hälften av fallen senare blir tvungen att göra sekundär proktektomi.

Funktionsbevarande proktokolektomi (RPC) är en krävande operation, och för att garantera tillräcklig erfarenhet bör operationsverksamheten centraliseras.

DESMOIDTUMÖRER

Behandlingen av desmoidtumörer är inte enkel [76, 77]. Ytliga desmoidtumörer, t.ex. i bukväggen, kan ofta avlägsnas genom excision. Om lesionen är diffus kan det vara svårt att avlägsna den helt, och återfallsfrekvensen är hög.

Efter operation av mesenteriala tumörer är det risk för blödning och för kort tunntarmsyndrom. Det är mycket vanligt med återfall, 50–85 procent, och livshotande komplikationer. Perioperativa mortaliteten är 50 procent och allvarlig morbiditet förekommer hos 60 procent [40, 78]. Resultaten i Finland är inte så nedslående och återfall hör inte till regeln [79].

Sulindak kan inducera tumörregression. Antiöstrogener, tamoxifen och toremifen, har också använts med en viss framgång [77]. Desmoidtumörer är okänsliga för strålbehandling. Cytotoxisk kemoterapi i kombination med strålbehandling har använts som sista utväg, men resultaten är varierande och behandlingen är inte komplikationsfri.

Det finns inga allmänt godtagna rekommendationer för prevention eller läkemedelsterapi av desmoidtumörer. Vid St. Marks sjukhus förordar man följande protokoll: avbildning, sulindak i sex månader som första behandling, därefter toremifen vid behov och eventuell kemoterapi. Kirurgisk behandling kommer i fråga endast om obstruktion tillstötter och om tumörer förekommer i bukväggen [80].

ÖVRE GASTROINTESTINALKANALEN

Stora magsäckspolyper bör avlägsnas och adenom som är större än 10 mm bör behandlas. Adenom kan avlägsnas endoskopiskt genom polypektomi eller elektrokoagulation, vilket kräver noggrann uppföljning av patienten.

Behandlingen av adenom i duodenum är besvärligare. Om adenomen är stora eller dysplastiska bör endoskopi göras årligen. Om dysplasin är svår eller om polyperna är många och stora, bör man överväga ki-

rurgisk behandling. Det finns flera endoskopiska metoder för behandling av adenom i duodenum [81]. Det går inte att fullständigt avlägsna adenom i duodenum med endoskopi eller duodenotomi, eftersom man inte kan få bort alla adenom och återfallsfrekvensen är 100 procent [82].

Det är möjligt att man borde göra profylaktisk pankreatikoduodenektomi där pylorus eventuellt kan sparas. Detta gäller åtminstone unga patienter med svår sjukdom eller när reoperation är av nöden efter excision [83, 84], men detta är en kontroversiell fråga.

Kemoterapi har inte visat sig ha någon säker effekt vid adenom i duodenum [86].

ÖVERLEVNAD

Den protektiva effekten av sållning och profylaktisk kolektomi är klar. Förekomsten av karcinom i kolon och rektum var 3–5 procent bland uppföljda patienter och 61–80 procent bland patienter som kom till behandling först när de hade symtom [10, 12, 42, 87, 88]. Efter profylaktisk kolektomi är 20-årsöverlevnaden densamma som hos den övriga befolkningen [42, 43]. I nordiska patientmaterial har det inte förekommit dödsfall på grund av desmoidtumörer, i motsats till andra tidigare rapporter från annat håll.

Den huvudsakliga dödsorsaken bland FAP-patienter har varit cancer i kolon och rektum [21, 22]. Cancer i rektumstumpen är en vanlig dödsorsak. Därtill är vården av rektumstumpen besvärlig och kan i värsta fall leda till dödlig utgång. Man kan förhindra denna cancerform genom att initialt göra RPC. Man har emellertid att vänta sig att allt fler patienter kommer att få cancer i rektumstumpen eller i organ utanför kolon eftersom uppföljningstiden efter kolektomi kommer att vara upp till 50 år.

UPPFÖLJNING

Många misslyckanden vid uppföljningen bör kunna förhindras om ett register används för att påminna kliniker och patienter om tidpunkten för återbesök. APC-mutationens läge förutsäger åtminstone till en del vilken fenotyp sjukdomen kommer att få [89]. Uppföljning och profylaktisk handläggning skall därför modifieras på basis av detta.

När ileorektal anastomos har gjorts undersöks patienterna var sjätte månad och senare med 3–12 månaders mellanrum bero-

ende på det kliniska och histologiska fyndet [11]. Adenom i ileum kan uppträda efter kolektomi och i ileumpåsen även flera år efter operationen. Efter RPC bör det vara rutin att årligen följa upp patienten [90].

Tidtabellen för hur polyper i duodenum utvecklas är inte klar och därför inte heller vilken som är den riktiga strategin för endoskopisk uppföljning med biopsier. Om polyposen i duodenum är lindrig eller saknas kan ett föreslaget intervall på 3–5 år vara lämpligt [91]. Om patienten har långt utvecklad polypos krävs endoskopi minst en gång årligen, och profylaktisk kirurgisk behandling måste övervägas.

När man känner till polypstatus i en släkt kan detta användas för att förutsäga riskerna, och sållningen av familjemedlemmar kan modifieras på denna grund. Man vet inte vilken nytta uppföljning och behandling medför för FAP-patienter med svår polypos i duodenum [47, 92, 93]. I en analys av beslutsgången vid behandlingen av polypos i duodenum fann Vasen et al. [48] att den förväntade livslängden ökade med endast 7 månader när regelbunden uppföljning gjordes efter pankreatikoduodenektomi hos patienter med polypos i stadium IV eller med cancer.

Medlemmar i FAP-familjer bör sållas och följas upp utifrån var i genen en känd mutation är belägen [94, 95]. Förekomsten av en eller flera modifierande gener och miljöfaktorer påverkar fenotypen vid APC-mutationer. Avancerad utveckling av molekylär-genetiken kan därför i framtiden göra det möjligt att identifiera personer med hög risk för vilka man skall tillämpa annorlunda tidsintervaller för sållning, uppföljning och behandling.

MD ILKKA HEISKANEN, SPECIALLÄKARE
KLINIKEN FÖR GASTROENTEROLOGISK OCH
ALLMÄN KIRURGI
HNS, MEJLANS SJUKHUS
PB 340
00029 HNS

REFERENSER

1. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1975.
2. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Gen* 1953; 139–47.
3. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part I. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 218–27.
4. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part II.

- Acta Chir Scand 1975; 141: 228-37.
5. Herrera L, Kakati S, L G, Pietrzak E, Sandberg A. Brief clinical report: Gardner syndrome in a man with interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986; 25: 473-6.
 6. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-6.
 7. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
 8. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-5.
 9. Järvinen HJ, Husa A, Aukee S, Laitinen S, Matikainen M, Havia T. Finnish registry for familial adenomatosis coli. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 941-6.
 10. Alm T, Licznarski G. The intestinal polyposis. *Clinics in Gastroenterology* 1973; 2: 577-602.
 11. Bilow S. Familial polyposis coli. *Dan Med Bull* 1987; 34: 1-15.
 12. Vasen HF, Griffioen G, Offerhaus GJ, Den Hartog Jager FC, Van Leeuwen-Cornelisse IS, Meera Khan P et al. The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 227-30.
 13. Burn J, Chapman P, Delhanty J, Wood C, Laloo F, Cachon-Gonzalez MB et al. The UK Northern region genetic register for familial adenomatous polyposis coli: use of age of onset, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, and DNA markers in risk calculations. *J Med Genet* 1991; 28: 289-96.
 14. Maher ER, Barton DE, Slatter R, Koch DJ, Jones MH, Nagase H et al. Evaluation of molecular genetic diagnosis in the management of familial adenomatous polyposis coli: a population based study. *J Med Genet* 1993; 30: 675-8.
 15. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 52-5.
 16. Talbot IC. Pathology. In: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes*. London: Edward Arnold; 1994. p. 15-25.
 17. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
 18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
 19. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980-2.
 20. Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RK, Costello C et al. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol* 1994; 47: 709-10.
 21. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-42.
 22. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 101-8.
 23. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4452-6.
 24. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290-301.
 25. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX et al. Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis? *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 411-21.
 26. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427-33.
 27. van der Luijt R. Molecular basis of phenotypic variability in familial adenomatous polyposis. Leiden: Unversity of Leiden; 1996.
 28. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: 1542-7.
 29. Houlston R, Crabtree M, Phillips R, Tomlinson I. Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut* 2001; 48: 1-5.
 30. Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996; 83: 321-9.
 31. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433-5.
 32. Bülow S. Diagnosis of familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1991; 15: 41-6.
 33. Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, Wong N, Yuan ZQ, MacNamara E et al. Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Dis Colon rectum* 2001; 44: 437-46.
 34. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982-7.
 35. Cromwell DM, Moore RD, Brensinger JD, Petersen GM, Bass EB, Giardiello FM. Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1998; 114: 893-901.
 36. Petersen GM. Knowledge of the adenomatous polyposis coli gene and its clinical application. *Ann Med* 1994; 26: 205-8.
 37. Greely H. Ethical and legal issues associated with genetic testing. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 86-9.
 38. Wong N, Lasko D, Rabelo R, Pinsky L, Gordon PH, Foulkes W. Genetic counselling and interpretation of genetic tests in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 271-9.
 39. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997; 336: 823-7.
 40. Farmer KCR, Hawley PR, Phillipos RKS. Desmoid disease. In: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes*. London: Edward Arnold; 1994. p. 128-42.
 41. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986; 151: 230-7.
 42. Heiskanen I, Luostarinen T, Järvinen H. Impact of screening examination on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1284-7.
 43. Sondergaard Calle T, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808-12.
 44. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113: 659-63.
 45. Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis [In Process Citation]. *Endoscopy* 1999; 31: 412-6.
 46. Bülow S, Alm T, Fausa O, Hultcrantz R, Järvinen H, Vasen H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 43-6.
 47. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-5.
 48. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716-9.
 49. Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Gen* 1962; 14: 376-90.
 50. Leppard B, Bussey HJR. Epidermoid cysts, polyposis coli and Gardner's syndrome. *Br J Surg* 1975; 62: 387-93.
 51. Offerhaus GJ, Levin LS, Giardiello FM, Krush AJ, Welsh SB, Booker SV et al. Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987; 93: 490-7.
 52. Turcot J, Després J-P, St.Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 465-8.

53. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-47.
54. Järvinen HJ, Nyberg M, Peltokallio P. Biliary involvement in familial adenomatous coli. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 525-8.
55. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766-8.
56. Bussey HJR, DeCosse JJ, Deschner EE, Eysers AA, Lesser ML, Morson BC et al. A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli. *Cancer* 1982; 50: 1434-9.
57. DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1290-7.
58. Burn J, Chapman PD, Mathers J, Bertario L, Bishop DT, Bulow S et al. The protocol for a European double-blind trial of aspirin and resistant starch in familial adenomatous polyposis: the CAPP study. *Concerted Action Polyposis Prevention. Eur J Cancer* 1995; 31A: 1585-6.
59. Stern HS, Gregoire RC, Kashtan H, Stadler J, Bruce RW. Long-term effects of dietary calcium on risk markers for colon cancer in patients with familial polyposis. *Surgery* 1990; 108: 528-35.
60. Paraskava C. Colorectal cancer and dietary intervention. *Lancet* 1992; 339: 869-70.
61. Waddell WR. The effect of sulindac on colon polyps: circumvention of a transformed phenotype - a hypothesis. *J Surg Oncol* 1994; 55: 52-5.
62. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-9.
63. Giardiello FM, Spannake EW, DuBois RN, Hyland LM, Robinson CR, Hubbard WC et al. Prostaglandin levels in human colorectal mucosa: effects of sulindac in patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 311-6.
64. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; 342: 1946-52.
65. Setti-Carraro P, Nicholls RJ. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 885-92.
66. Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* 1995; 75: 936-8.
67. Phillips RK, Spigelman AD. Can we safely delay or avoid prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis? *Br J Surg* 1996; 83: 769-70.
68. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard M, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000; 115: 1454-60.
69. Jagelman DG. Choice of operation in familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1991; 15: 47-9.
70. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Brit Med J* 1978(2): 85-8.
71. Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, Turet E, Frileux P, Hannoun L et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996; 119(6): 615-23.
72. Heiskanen I, Järvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 9-13.
73. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120-7.
74. Madden MV, Neale KF, Nicholls RJ, Landgrebe JC, Chapman PD, Bussey HJ et al. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1991; 78: 789-92.
75. van Duijvendijk P. Functional outcome and quality of life after rectal resection. Amsterdam: University of Amsterdam; 2000.
76. Penna C, Turet E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 263-8.
77. Church JM. Desmoid tumor in familial adenomatous polyposis. *Surg Oncol Clin North Am* 1994; 3: 435-48.
78. Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 74: 1270-4.
79. Heiskanen I, Järvinen HJ. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 157-62.
80. Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 1494-504.
81. Saurin JC, Chayvialle JA, Ponchon T. Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis [In Process Citation]. *Endoscopy* 1999; 31: 472-8.
82. Penna C, Phillips RK, Turet E, Spigelman AD. Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres. *Br J Surg* 1993; 80: 1027-9.
83. Causeret S, Francois Y, Griot JB, Flourie B, Gilly FN, Vignal J. Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 39-42.
84. Penna C, Bataille N, Balladur P, Turet E, Parc R. Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85: 665-8.
85. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 85-91.
86. Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86: 2551-63.
87. Bülow S. Clinical features in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 102-7.
88. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Cullen JB. Surveillance in relatives of patients with adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 1987; 3: 105-8.
89. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare [editorial]. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1288-9.
90. Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 552-6; discussion 6-7.
91. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? *Endoscopy* 1995; 27: 6-11.
92. Norfleet RG. Screening for upper gastrointestinal neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis and Gardner's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 95-6.
93. Marcello PW, Asbun HJ, Veidenheimer MC, Rossi RL, Roberts PL, Fine SN et al. Gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc* 1996; 10: 418-21.
94. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998; 43: 548-52.
95. Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church JM. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998; 227: 57-62.