

Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

ประพนธ์ กาญจนศิลป์*
ชูชีพ สหกิจรุ่งเรือง*

Kanjanasilp P, Sahakitrungruang C. Familial Adenomatous Polyposis (FAP). Chula Med J 2006 Sep;50(9): 663 - 82

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominantly inherited disease, characterized by the presence of over 100 adenomatous polyps in the colon and rectum. As if it accounts for 1% of colon cancer cases, but is important because of high penetrance in affected patient. Surgery, restorative proctocolectomy, is the procedure of choice for preventing colon cancer. Extracolonic manifestation is one important part in the management of FAP patient, eg.; duodenal and periampullary cancer, desmoid tumor, thyroid cancer. So, after prophylactic surgery, close follow up is needed in these cases. Furthermore, because the genetic defect in FAP has been linked to germline mutation of APC gene, genetic counseling and surveillance in family of the patient is also important. Finally, FAP is not a disease of an individual. It means the entire family of the patient is needed to be concerned with.

Keywords : *Familial adenomatous polyposis, FAP.*

Reprint request : Kanjanasilp P. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 15, 2006.

วัตถุประสงค์ :

- to review current knowledge of familial adenomatous polyposis.
- to introduce current management in familial adenomatous polyposis and other problems.

* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ประพนธ์ กาญจนศิลป์, ชูชีพ สหกิจรุ่งเรือง. Familial adenomatous polyposis (FAP).
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2549 ก.ย; 50(9): 663 - 82**

Familial adenomatous polyposis (FAP) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น ซึ่งจะพบลักษณะของติ่งเนื้อออกในลำไส้ใหญ่รวมไปถึงบริเวณไส้ตรงมากกว่า 100 ตำแหน่ง และแม้ว่าโรคนี้จะพบเพียง 1 % ของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด แต่โรคนี้มีความสำคัญมากเพราะผู้ป่วยจะมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ปัจจุบันการผ่าตัดยังเป็นวิธีป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ดีที่สุด นอกจากเรื่องรอยโรคในลำไส้ใหญ่แล้ว ยังพบว่าโรคนี้ยังสัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคนอกลำไส้ใหญ่ด้วย เช่น มะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้น เนื้อเยื่อ desmoid, มะเร็งไทรอยด์ เป็นต้น ดังนั้นการตรวจติดตามหลังการผ่าตัดเป็นสิ่งจำเป็นในผู้ป่วยเหล่านี้ ยิ่งไปกว่านั้นเนื่องจากโรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยมีความผิดปกติที่ยีน APC จึงมีความจำเป็นที่จะต้องให้คำปรึกษาและตรวจสำรวจบุคคลในครอบครัวของผู้ป่วยด้วย การรักษา FAP จึงไม่ได้เพียงรักษาผู้ป่วยเพียงหนึ่งคนเท่านั้น แต่หมายรวมถึงการดูแลครอบครัวทั้งครอบครัว

คำสำคัญ : *Familial adenomatous polyposis, FAP.*

คำนำ⁽¹⁻³⁾

แนวทางปฏิบัติสากล (International guideline) ได้ให้คำจำกัดความไว้ว่า Familial adenomatous polyp (FAP) คือ การตรวจพบ adenomatous colorectal polyps ≥ 100 polyps

โดย FAP มีอุบัติการณ์ประมาณ 1: 8,000 ถึง 1:14,000 และโอกาสเกิด FAP เท่ากันทั้งเพศชายและหญิง และแม้ว่าจะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) แต่ร้อยละ 20-30 ของ FAP ไม่มีประวัติครอบครัวมาก่อน (new mutation) อายุเฉลี่ยในการพบ polyp ใน FAP 50 % พบที่อายุ 16 ปี, 95 % พบที่อายุ 35 ปี และจะกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่อายุเฉลี่ย 39 ปี อายุเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย FAP คือ 34 ปี สาเหตุการตายส่วนใหญ่ในผู้ป่วย FAP คือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ (59 %) รองลงมาคือ Desmoid tumor (9.9-12.5 %) ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในช่วง 10 ปีหลัง ส่วนอันดับสามคือ Duodenal or periampullary cancer (5.6 %) และแม้ว่า FAP จะพบเพียง 1 % ของ มะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่มีความสำคัญเนื่องจาก

1. เป็นการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น และมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งสูงในอนาคต (high penetrance) จำเป็นต้องตรวจคัดกรองสมาชิกในครอบครัว (screening) และตรวจติดตามแม้ว่าจะยังไม่มีอาการหรืออาการแสดง (surveillance)

2. ถ้าไม่ทำการรักษา จะมีโอกาสเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่เกือบ 100 % จึงมีความสำคัญในการวินิจฉัย FAP ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (early detection and management)

นอกจากนั้น ยังจำเป็นที่จะต้องศึกษาถึงอาการและอาการแสดงอื่น ๆ ที่จะเกิดร่วมกับ FAP (extracolonic manifestation) ตลอดจนแนวทางการวินิจฉัย, รักษา และตรวจติดตาม และรวมไปถึงการศึกษาพัฒนาการด้านพันธุกรรมที่จะมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย FAP ด้วย

Variants of FAP

1. Gardner's syndrome คือ FAP ที่พบร่วมกับ benign soft และ hard tissue tumor เช่น epidermal

cyst, osteoma, fibroma, desmoid tumor เป็นต้น

2. Turcot's syndrome คือ FAP ที่พบร่วมกับเนื้องอกในสมอง ซึ่งมักจะเป็น Medulloblastoma

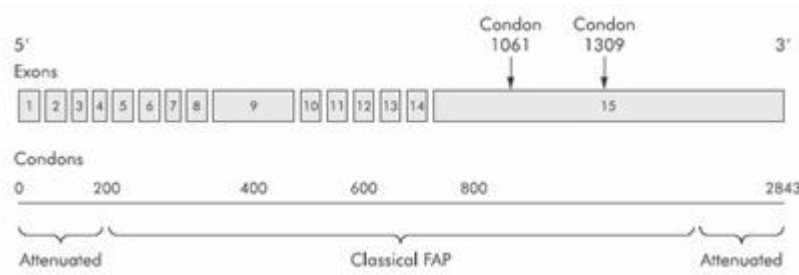
3. Attenuated FAP (AFAP) คือ FAP ที่มี polyp < 100 polyps

ลักษณะทางพันธุกรรม⁽⁴⁻⁷⁾

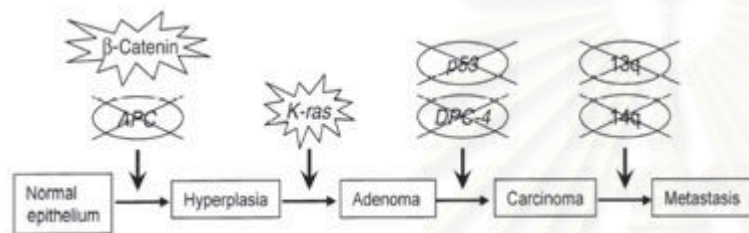
FAP เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น โดยส่วนใหญ่เป็นการกลายพันธุ์แบบ Germline ของยีน APC ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 5q21 ประกอบด้วย 15 exons, โปรตีน 300 Kda กรดอะมิโน 2843 ตัว (รูปที่ 1) ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์มากที่สุดอยู่ที่ exon 15 ทั้งในการกลายพันธุ์แบบ germline และ somatic โดย 1 ใน 3 พบที่ codon 1061 และ 1309 และเกือบทั้งหมดเป็นการกลายพันธุ์แบบ nonsense, frame-shift

ยีน APC ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในปี 1991, ยีน APC เป็น tumor suppressor gene ขนาดใหญ่ และเป็นโปรตีนที่ทำงานหลายหน้าที่ ซึ่งเกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการซึ่งจะแตกต่างกันไปตามชนิดของเซลล์ โดยในปี 1993 พบว่า APC จับกับ β -catenin เป็น APC- β -catenin complex ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ Wnt-signal pathway ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งของการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ (รูปที่ 2) ทั้งกระบวนการ proliferation, differentiation, migration และ apoptosis แต่ก็พบว่า 30 % ของ FAP ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน APC

ในปี 2003 มีการรายงานครั้งแรกว่า ในคนไข้ FAP ที่ผลการตรวจ APC เป็นลบ จะตรวจพบการกลายพันธุ์แบบ biallele germline ของยีน MYH บนโครโมโซม 1p32-34 เกี่ยวข้องกับ DNA base excision repair ในขั้นตอน G:C to T:A transversions ในกระบวนการ DNA replication ซึ่งการกลายพันธุ์ของยีน MYH จะถ่ายทอดแบบยีนด้อย (Autosomal recessive) โดยจะพบการกลายพันธุ์ของยีน MYH ประมาณ 20 % ของคนไข้ที่ผลการตรวจ APC เป็นลบ (33 % ใน AFAP, 7.5 % ใน classic FAP) โดยจะเรียกกลุ่มนี้ว่า MYH Associated Polyposis (MAP)

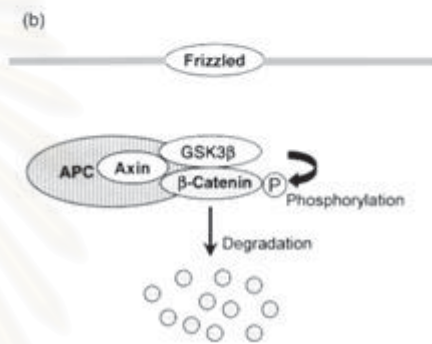
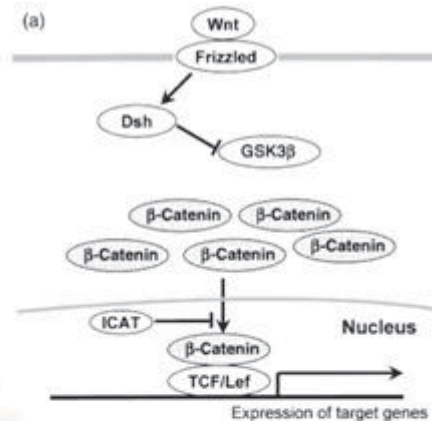


รูปที่ 1. ยีน APC



รูปที่ 2 . ซ้าย - บทบาทของ β -catenin ใน FAP

ขวา - ยีน APC และ β -catenin ใน Wnt pathway



จากการศึกษาได้มีการสังเกตพบว่า ในผู้ป่วย FAP จะมีความสัมพันธ์กันระหว่างตำแหน่งพันธุกรรมที่กลายพันธุ์บนยีน APC กับอาการแสดงที่ปรากฏ ซึ่งเฉพาะเจาะจงกับตำแหน่งพันธุกรรมดังกล่าว เรียกว่า 'Genotype-phenotype correlation' ซึ่งที่พบได้บ่อย เช่น

- Codon 1250-1464 : Profound FAP (polyp > 5,000)
- Codon 1445-1578 : จะพบเนื้องอก desmoid มากกว่าความผิดปกติในตำแหน่งก่อน codon 1444 ถึง 12 เท่า
- Codon 1061 : มะเร็งต่อมไทรอยด์
- Codon 1309 : severe colorectal phenotype, โอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้น
- Duodenal polyps มีความแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละการศึกษาจึงยังไม่สรุปว่ามีความสัมพันธ์กัน แต่ทั้งหมดที่กล่าวมายังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ก็มีความพยายามในการศึกษา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อไปในอนาคต ทั้งในแง่ การตรวจคัดกรอง และการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย ⁽⁸⁻¹²⁾

1. การซักประวัติ

พบว่า 25 % ของผู้ป่วย FAP มักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการของระบบทางเดินอาหารคือ เลือดออกจากลำไส้ใหญ่ (colonic bleeding, 68 %) รongมาเป็นอาการท้องเสีย (42 %) นอกจากประวัติอาการทางระบบทางเดินอาหาร แล้ว ประวัติที่สำคัญอีกอย่าง คือ ประวัติครอบครัวและประวัติโรคทางพันธุกรรม ข้อมูลที่จำเป็น เช่น ลำดับญาติที่เป็นโรค (first, second or third relatives), อายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค, ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและสาเหตุการตาย, ชนิดของมะเร็ง, ลักษณะทางพันธุกรรมอื่น ๆ

2. การตรวจร่างกาย

เนื่องจาก FAP เป็น กลุ่มอาการที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ด้วย เพราะฉะนั้นนอกจากจะให้ความสำคัญกับการตรวจทางระบบทางเดินอาหาร จำเป็นต้องตรวจหาความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ที่อาจจะพบได้ในผู้ป่วย FAP ดังนี้

- การตรวจตา เพื่อหา congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) ซึ่งเป็นความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ที่พบได้บ่อยที่สุด (>90 %) และเป็นลักษณะสำคัญที่ใช้ในรายที่สงสัยแต่ยังไม่มีการ ถ้าพบในสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วย FAP ก็มีโอกาที่จะเป็นโรคเกือบ 100 % โดยมี sensitivity 72.88 %, specificity 96.29 %, positive predictive value 97.72 %, negative predictive value 61.90%

Carol L. Shields et al. รายงานในปี 2003 ถึงการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ในประชากร 330 คนที่พบ solitary CHRPE โดยทั้งหมดไม่พบ FAP เลย จึงสรุปว่าการพบ CHRPE ไม่จำเป็นต้องเกี่ยวกับ FAP เสมอไป และจากการศึกษาพบว่า CHRPE ที่สัมพันธ์กับ FAP คือ CHRPE ที่มีลักษณะ pisciform configuration และ multiplicity of scattered lesion ในตาทั้งสองข้าง

- การตรวจร่างกายภายนอก เพื่อหาเนื้องอก desmoid (~10-15 %), epidermal cyst, osteoma ฯลฯ
- การตรวจต่อมไทรอยด์ เพื่อหามะเร็งไทรอยด์ชนิด papillary (~2 %)

นอกจากนั้นยังต้องซักประวัติอาการหรือลักษณะเฉพาะเพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ เช่น

- *Peutz-Jeghers syndrome* (บริเวณรอบริมฝีปากมีสีเข้มขึ้น perioral hyperpigmentation, polyps ส่วนใหญ่อยู่ในลำไส้เล็ก)
- *Juvenile polyposis syndrome* (มักมาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออกจากรังไข่, juvenile polyps)
- *Cowden's syndrome* (facial trichilemmomas, multinodular goiter, fibrocystic breast disease ฯลฯ) เป็นต้น

3. การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย (Investigation)

หลังจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว แพทย์นึกถึง FAP, การตรวจเพิ่มเติมที่สำคัญ คือ

3.1 การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ พบ polyps ≥ 100 polyps และ การส่งตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) ผลเป็น adenomatous poly

3.2 การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารตอนบน เพื่อ

หา benign polyp ซึ่งพบในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) และบริเวณรอบ ๆ รูเปิดของท่อน้ำดี (periampullary region) (~50-90 %), กระเพาะอาหาร (23-100 %), ลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) (50 %) และ ลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) (20 %) นอกจากนี้ยังพบมะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้นและบริเวณรอบ ๆ รูเปิดของท่อน้ำดี (~3-5 %) และ มะเร็งกระเพาะอาหาร (~0.5 %)

3.3 การทดสอบทางพันธุกรรม : ~95 % ของการกลายพันธุ์ของยีน APC ใน FAP เป็น truncating frameshift (67 %), nonsense (28 %) ที่เหลือเป็น large deletions หรือ rearrangement การทำการทดสอบหายีน APC จะให้ผลเป็นบวก ~ 70-75 % ซึ่งมีวิธีการ ดังนี้

3.3.1. Protein Truncation test (PTT) เป็นวิธีที่ตรวจหาการกลายพันธุ์แบบ nonsense และ truncation ได้ดี ข้อดีของ PTT ก็คือ การกลายพันธุ์ที่ตรวจเจอจะเป็นสาเหตุของโรคเสมอ และค่าใช้จ่ายน้อยกว่าวิธีอื่น ๆ แต่จำเป็นต้องยืนยันผลด้วย DNA sequencing เพื่อหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่แท้จริง

3.3.2. DNA sequencing เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน APC โดยดูการเรียงลำดับ nucleotide bases (A,C,G,T) แต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องการตรวจหา genetic rearrangement, large deletion, mutation in regulatory regions และปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายที่สูง โดยทำได้หลายวิธี เช่น Conformation-Specific Gel Electrophoresis (CSGE) หรือ heteroduplex analysis (HA), Single-Strand Conformation Polymorphism (SSCP), Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE) เป็นต้น

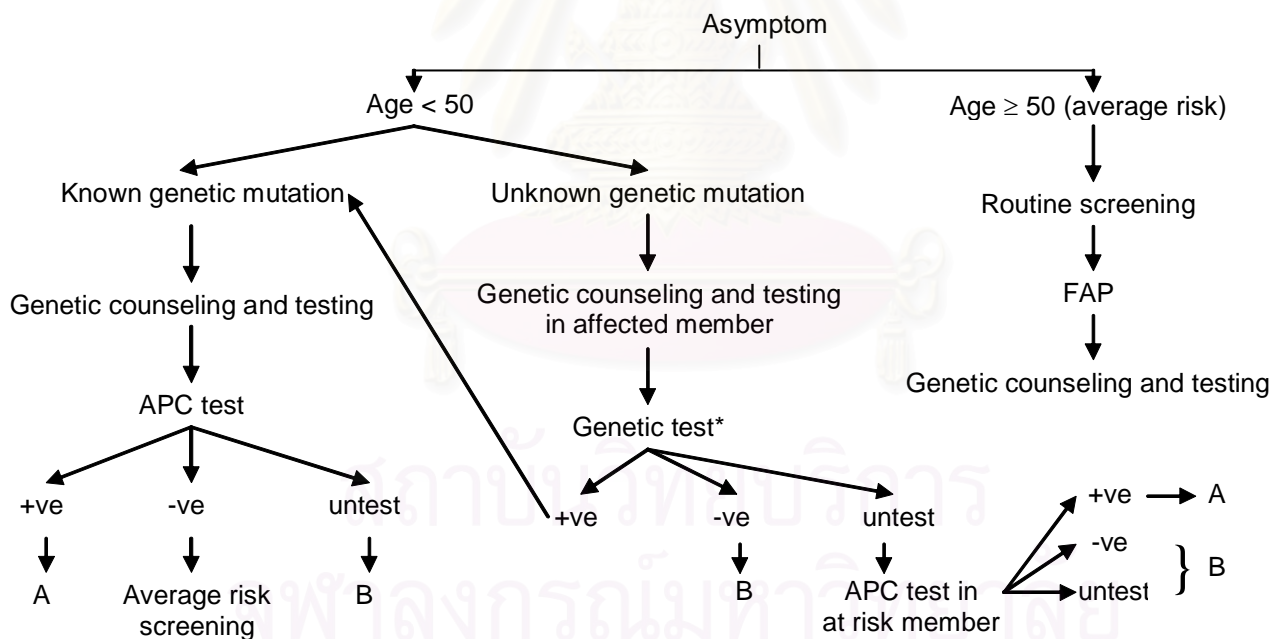
เพราะฉะนั้น ใน FAP แนะนำให้ทำ PTT คู่กับ DNA sequencing วิธีใดวิธีหนึ่งเสมอ

3.3.3. Linkage analysis ใช้ในกรณีที่ทราบตำแหน่งการกลายพันธุ์ ชัดเจนในสมาชิกที่เป็น FAP หลาย ๆ คน และต้องการตรวจหาการกลายพันธุ์ในสมาชิกที่ไม่มีอาการ โดยวิธีนี้จะตรวจหา DNA marker ที่มีความสัมพันธ์กับตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์

3.3.4. Mutation specific analysis ใช้สำหรับ 10 - 20 % ที่พบเป็นการกลายพันธุ์ของยีน MYH เพราะ 80 % จะมีความผิดปกติบนยีน MYH ที่ตำแหน่ง Y165C และ G382D แล้วถ้าพบว่ามีอาการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งก็จะทำ DNA sequencing ใน allele ตรงข้าม เพราะว่าถ้ายีนที่ผิดปกติจะต้องมีการกลายพันธุ์ทั้งสอง alleles แต่ถ้าไม่พบในสองตำแหน่งนี้ แต่ยังคงสงสัยว่าจะมีการกลายพันธุ์ของยีน MYH อาจใช้วิธี DNA sequencing เพื่อหาการกลายพันธุ์ตำแหน่งอื่น

การทดสอบทางพันธุกรรม ควรเริ่มต้นทำในผู้ป่วย FAP ในครอบครัวก่อน เพราะว่าจะมีผลกระทบทางด้านจิตใจ จึงจำเป็นต้องให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม (genetic counseling) และทำ genetic consent ทุกรายก่อนทำ

การทดสอบทางพันธุกรรมโดย AGA แนะนำให้ทำในญาติลำดับที่หนึ่ง (first-degree relatives) ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี โดยในเด็กให้รอจนถึงอายุ 10ปี ถ้าผู้ป่วย FAP มีการกลายพันธุ์ ผลการทดสอบทางพันธุกรรมของสมาชิกคนอื่นในครอบครัวก็จะเชื่อถือได้ และถูกต้องเกือบ 100 % โดยสมาชิกมีผลการทดสอบทางพันธุกรรมเป็นลบ สามารถตรวจติดตามมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เหมือนคนปกติ แต่การทำ การทดสอบทางพันธุกรรมจะไม่เปลี่ยนการดูแลรักษา แต่จะใช้ในการประเมินความเสี่ยง ของสมาชิกในครอบครัว ใน AGA 2005 และ NCCN 2006 ได้เสนอแนวทาง ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ พอสรุปได้ดังต่อไปนี้ (แผนภูมิที่1)



แผนภูมิที่1 : แผนภูมิแสดงแนวทางการตรวจคัดกรองในรายที่ยังไม่ปรากฏอาการ

* : การตรวจหา ยีน APC และพิจารณาทำการตรวจหา ยีน MYH ถ้าผลการตรวจหา ยีน APC เป็นลบ และลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบยีนด้อย

A : flexible sigmoidoscope ทุกปี ตั้งแต่อายุ 10 - 15 ปี จนกว่าจะพบว่า เป็น FAP

B : flexible sigmoidoscope ทุกปี ตั้งแต่อายุ 10 - 15 ปี จนอายุ 24 ปี จากนั้นทำทุก 2 ปี จนอายุ 34 ปี และจากนั้นทำทุก 3 ปี จนอายุ 44 ปี หลังจากนั้นทำทุก 3-5 ปี และแนะนำให้ทำ colonoscope ทุก 5 ปี ตั้งแต่อายุ 20 ปี

1. กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ซึ่งเป็นอายุที่แนะนำให้เริ่มต้นการตรวจหามะเร็งลำไส้ใหญ่ในประชากรทั่วไป ซึ่งก็สามารถพบ ผู้ป่วย FAP ในกลุ่มนี้ได้เช่นกัน แต่ถ้าวัดตามลักษณะการดำเนินโรค (natural history) จะพบว่าในผู้ป่วย FAP ที่พบ polyp ในกลุ่มอายุนี้มักจะเป็น malignant polyp ก็จะทำให้การดูแลรักษาเหมือนมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพราะฉะนั้นจำเป็นต้องตรวจพบก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (early detection) แต่มีความสำคัญที่จะต้องตรวจหาการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อตรวจหา FAP ในสมาชิกของครอบครัวผู้ป่วยต่อไป

2. กลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปี

2.1 **มีอาการ** ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาจจะไม่มีอาการที่เฉพาะเจาะจง เพราะฉะนั้น จำเป็นที่จะต้องนึกถึง FAP ไว้ด้วยเสมอ และที่สำคัญคือ ถ้ามีประวัติ FAP ในครอบครัว ควรจะตรวจหาการกลายพันธุ์

2.2 **ไม่มีอาการ** (แผนภูมิที่ 1) แต่มีประวัติ FAP ในครอบครัว ให้ดูว่าทราบประวัติการกลายพันธุ์ในครอบครัวหรือไม่ จากนั้น

2.2.1. ถ้าทราบการกลายพันธุ์ในประวัติครอบครัว ควรให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรมกับสมาชิกในครอบครัว จากนั้นถ้า

- การตรวจหายีน APC ผลเป็นบวก ให้ตรวจติดตามโดยทำ flexible sigmoidoscope ทุกปี ตั้งแต่อายุ 10 - 15 ปี จนกว่าจะพบว่าเป็น FAP

- การตรวจหายีน APC ผลเป็นลบ ให้ตรวจติดตามเหมือนประชากรทั่วไป

- กลุ่มที่ไม่ได้ตรวจหายีน APC แนะนำให้ตรวจติดตามโดยทำ flexible sigmoidoscope ทุกปี ตั้งแต่อายุ 10-15 ปีจนอายุ 24 ปี จากนั้นทำทุก 2 ปีจนอายุ 34 ปี และจากนั้นทำทุก 3 ปีจนอายุ 44 ปี หลังจากนั้นทำทุก 3-5 ปี และแนะนำให้ทำ colonoscopy ทุก 5 ปี ตั้งแต่อายุ 20 ปี เพื่อป้องกันการเกิด AFAP

2.2.2. ถ้าไม่ทราบประวัติการกลายพันธุ์ในประวัติครอบครัว

ในกลุ่มนี้การที่ทราบลักษณะการกลายพันธุ์ในครอบครัวยังเป็นสิ่งสำคัญ เพราะฉะนั้นควรทำการทดสอบทางพันธุกรรม ในสมาชิกที่เป็น FAP คนแรกก่อน แต่สมาชิกในครอบครัวที่ยังไม่ได้วินิจฉัย FAP ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทำการทดสอบทางพันธุกรรม แต่จำเป็นต้องให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรมให้เข้าใจ เพื่อหลีกเลี่ยงผลลบลง และแนะนำให้ตรวจติดตามเหมือนกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจหายีน APC

การดูแลรักษา

ในปัจจุบันมีแนวทางในการรักษาและตรวจติดตามในผู้ป่วย FAP มากมายซึ่งพอสรุปได้ ดังนี้

1. การผ่าตัด
2. การตรวจสำรวจ (surveillance)
3. การช้ยา
4. การดูแลรักษาเนื้องอก desmoid ในผู้ป่วย

FAP

การผ่าตัด⁽¹³⁻³⁰⁾

ในปัจจุบันยังเป็นที่ยอมรับว่า การทำผ่าตัดเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย FAP และแนะนำให้ทำการผ่าตัดที่อายุประมาณ 20 ปี จากเหตุผลที่ว่าความเสี่ยงสะสมมะเร็งลำไส้ใหญ่ (accumulative risk) เริ่มมากกว่า 1 % ที่อายุ 20 ปี การผ่าตัดที่อายุน้อยกว่านี้ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นในการป้องกันการกลายพันธุ์เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยศัลยแพทย์จะเลือกวิธีการผ่าตัดที่แตกต่างกันไปตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งพอแบ่งวิธีการผ่าตัดได้ดังต่อไปนี้

1. Total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) or restorative proctocolectomy (RPC)

ในปัจจุบันศัลยแพทย์ส่วนใหญ่เชื่อว่า RPC เป็นการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับ FAP โดยเฉพาะในรายที่มี polyp ในไส้ตรง (rectum) มากกว่า 20 เนื่องจากเป็นวิธีการผ่าตัดที่สามารถลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่บริเวณไส้ตรง หลังผ่าตัด ความเสี่ยงสะสมมะเร็งลำไส้ใหญ่บริเวณไส้ตรง (Cumulative risk of rectal cancer ~ 25 % หลังทำ IRA และต้องทำ secondary RPC ในภายหลัง ซึ่งมีอัตราสูงถึง 50 % ของ ผู้ป่วยที่ทำ IRA) ส่วนเรื่องเทคนิคการต่อแบบต่อด้วยมือ (hand-sewn technic) จะทำ mucosectomy ได้ดีกว่า และเกิด adenoma หลังผ่าตัดน้อยกว่าเทคนิคการต่อแบบ double stapling (รูปที่3) แม้ว่าจะมีรายงานในเรื่องผลการทำงานของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (functional outcome) ในเทคนิคการต่อแบบ double stapling จะดีกว่าเทคนิคการต่อด้วยมือ ขณะที่บางรายงานว่าไม่แตกต่างกัน ส่วนเรื่อง ileal pouch การทำ J pouch นิยมทำมากที่สุด เพราะเชื่อว่ามี ผลการทำงานของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ดีกว่า W pouch ส่วน S pouch ความนิยมลดน้อยลง เนื่องจากมีอัตราการเจ็บป่วยหลังการผ่าตัด (high morbidity) และเกิดการติดเชื้อสูง

2. Total colectomy with ileorectal anastomosis (IRA)

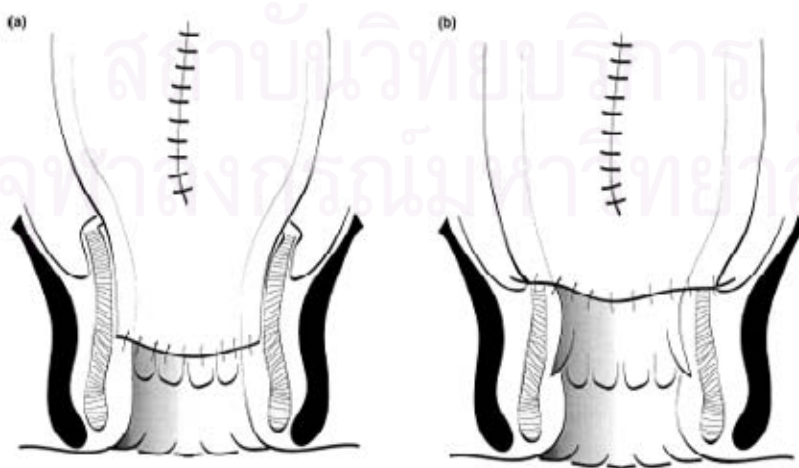
นิยมทำกันมากในช่วงก่อนปี 1979 แต่มีปัญหาในเรื่องการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่บริเวณไส้ตรงในภายหลัง (บางรายงานสูงถึง 32 %) จึงถูกทดแทนด้วยการทำ RPC แม้ว่าจะมีบางรายงานพบว่า IRA จะมีผลการทำงานของลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ดีกว่า RPC แต่ก็มีการ

ศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็ยังมีการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยบางกรณี

3. Total proctocolectomy (TP) with permanent ileostomy

เป็นวิธีการผ่าตัดในยุคแรก ๆ แม้ว่าโอกาสเกิดเป็นมะเร็งซ้ำจะพบน้อยมาก แต่มีข้อเสีย คือ ผู้ป่วยต้องมียา ileostomy ไปตลอดชีวิต แต่ก็ยังมีที่ใช้ในบางกรณี

ในระยะหลังมีศัลยแพทย์ได้คิดวิธีการผ่าตัดแบบใหม่ ๆ เช่น ileo neo rectal anastomosis (INRA) ซึ่งมาจากความคิดที่ว่า FAP เป็นโรคที่เกิดขึ้นในชั้น mucosa และต้องการผลการผ่าตัดที่ดีเหมือนทำ IRA และกำจัดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่บริเวณไส้ตรงหลังผ่าตัดด้วย จึงนำเสนอการผ่าตัดวิธี INRA คือ ทำ Total colectomy เหมือน IRA แต่ในส่วนของไส้ตรง ทำเป็น complete mucosectomy และมีการศึกษาเพื่อประเมินความเป็นไปได้ในการนำมาใช้กับผู้ป่วย FAP รวมทั้งประเมินการทำงานของ neorectum, ผลแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ตลอดจนการเกิด adenoma ใน neorectum โดยทำการศึกษาดูตามเป็นเวลา 2 ปี ผลการศึกษา พบว่าเกิดผลแทรกซ้อนต่ำ และไม่มีการconvert เลย นอกจากนี้ยังลดการเกิดการติดเชื้อในช่องเชิงกราน (pelvic sepsis) และการทำลายเส้นประสาทระบบอัตโนมัติ



รูปที่ 3. (a) เทคนิคการต่อด้วยมือ (Hand- sewn technique)
(b) เทคนิคการต่อแบบ double-stapling

(autonomic nerve damage) ด้วย รวมทั้งผลการทำงานของลำไส้ใหญ่และทวารหนักไม่แตกต่างกับการทำ IRA แต่เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษายังน้อยเพียง 2 ปี จึงแนะนำให้ทำ INRA ในผู้ป่วย FAP ที่มีกำเนิด adenoma ในลำไส้ตรงเพิ่มมากขึ้นโดยปราศจาก high grade dysplasia หรือมะเร็ง และควรศึกษาประเมินในระยะเวลาที่นานกว่านี้

ส่วนเรื่องเทคนิคการผ่าตัดโดยวิธีการผ่าตัดแบบส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง โดยเฉพาะ Laparoscopic RPC ซึ่งมีรายงาน 2 วิธี คือ *Laparoscopic-assisted technique* ซึ่งผลการผ่าตัดเปรียบเทียบกับ opened RPC (cross-matched) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในด้านผลแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด, ผลการทำงานของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ตลอดจนคุณภาพชีวิต แต่จะมีข้อดีกว่า opened RPC ในเรื่องความสวยงามและระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาล ส่วนอีกวิธีคือ *Hand-assisted laparoscopic technique* มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ opened RPC พบว่า นอกจากไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องการเสียเลือด, ผลแทรกซ้อน, ระยะเวลาฟื้นตัวหลังการผ่าตัดและระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาล แล้วยังใช้เวลาในการผ่าตัดและค่าใช้จ่ายมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

การตรวจสำรวจ (surveillance) ⁽³¹⁻⁴³⁾

เนื่องจาก FAP จะให้อาการและอาการแสดงทั้งในและนอกลำไส้ใหญ่ เพราะฉะนั้น surveillance จึงแบ่งเป็น 2 กลุ่ม

1. รอยโรคในลำไส้ใหญ่ (colonic lesion)

- หลังการทำ RPC

ปัจจุบันมีการรายงานการเกิดมะเร็งใน pouch ในผู้ป่วย FAP ที่ทำ RPC โดยถึงปี 2005 พบรายงานทั้งหมด 13 ราย ซึ่งหมายความว่า การทำ RPC ไม่สามารถกำจัดโอกาสการเกิดมะเร็งได้ 100 % จึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ทำการตรวจสำรวจในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด IPAA ด้วย

โดยจากการศึกษาพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง การเกิด polyp ใน pouch กับตำแหน่งการกระจายพันธุ์ของยีน APC และตำแหน่งที่พบการเกิดมะเร็งใน pouch มากที่สุด อยู่ที่ Anal transitional zone(ATZ) โดยเฉพาะการต่อแบบ Double-stapling ซึ่งมักจะต้องเหลือไส้ตรงที่ไม่ได้ทำ mucosectomy ~1 ซม. สูงกว่า dentate line จึงแนะนำให้ทำการตรวจสำรวจ Pouch (pouchoscopy) ทุก 1 ปี ถ้าพบ adenoma มากกว่า 5 หรือ moderate dysplasia หรือ villous adenoma ให้ทำ endoscopic resection หรือ ablation หลังจากนั้นให้ ตรวจติดตามทุก 6 - 12 เดือน แต่ถ้าพบ adenoma น้อยกว่า 5 และเป็น mildly dysplastic tubular adenomas ให้ตรวจติดตามพร้อม ๆ กับ surveillance การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารตอนบน คือ ทุก 3 ปี ถ้าพบเป็น sessile polyp ขนาดใหญ่และสามารถทำ piece-meal endoscopic resection ได้เพียงพอ ให้ตรวจติดตามทุก 3 เดือน หากพบมะเร็งเกิดขึ้นใน pouch แนะนำให้ทำ APR with end ileostomy

- หลังการทำ IRA

เนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในลำไส้ใหญ่บริเวณไส้ตรงส่วนที่เหลือมากถึง 12-29 % จำเป็นต้องตรวจติดตามทุก 3 เดือนถึง 1 ปี และทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ (biopsy) ถ้า polyp ขนาดใหญ่กว่า 5 มม. ถ้าพบ dysplastic change จำเป็นต้องทำ secondary RPC

- หลังการทำ total colectomy with end ileostomy

จนถึงปัจจุบันมีรายงานการเกิดมะเร็งหลังทำ total colectomy with end ileostomy เพียง 11 ราย ส่วนใหญ่มาด้วยเรื่องก้อนหรือมีเลือดออก แม้ว่าจะพบน้อยแต่จำเป็นต้องตรวจติดตาม โดยรายงาน ปี 2005 แนะนำเพียงตรวจ stoma อย่างสม่ำเสมอโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี ileostomy มากกว่า 15 ปีขึ้นไป และหากพบมะเร็งใน ileostomy แนะนำให้ทำ wide excision โดยเลาะผิวหนังบริเวณข้างเคียง, ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat), กล้ามเนื้อหน้าท้อง (abdominal wall) และ distal ileum

จากนั้นทำ ileostomy ที่ตำแหน่งใหม่

2. รอยโรคนอกลำไส้ใหญ่ (extracolonic lesion) การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารตอนบน เนื่องจากในผู้ป่วย FAP จะพบการเกิด polyp ในทางเดินอาหารตอนบนได้บ่อยประมาณ 30 - 70 % และเพิ่มขึ้นเกือบ 100 % ถ้าตรวจติดตามไปเรื่อย ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วย FAP มีโอกาสเป็นมะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้นมากกว่าคนทั่วไปถึง 100-330 เท่า จึงจำเป็นต้องทำการตรวจติดตาม จากการศึกษาพบว่า การเกิด polyp ในลำไส้เล็กส่วนต้นใน FAP ก็เป็นไปตาม adenoma-carcinoma sequence เช่นกัน

จึงใช้ Spigelman classification ในการแบ่งระยะของ polyp ในลำไส้เล็กส่วนต้น และมักพบเป็นระยะที่ 2 หรือ 3 (70 - 80 %) NCCN ได้แนะนำว่าควรเริ่มการสืบค้นที่อายุ 25 - 30 ปี โดยใช้ end and sided forward viewing endoscope ส่วนใหญ่จะพบ polyp ที่ตำแหน่ง second, third และ periampullary region ซึ่งสัมพันธ์กับการ expose ต่อ bile acid และ ทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจเมื่อ polyp ขนาดมากกว่า 1 ซม. หลังจากนั้นให้ตรวจติดตามโดยขึ้นกับระยะ ของ polyp ที่พบ (ตารางที่ 1 และ 2)

ตารางที่ 1. Spigelman classification สำหรับ duodenal polyposis ใน FAP

เกณฑ์	คะแนน		
	1	2	3
จำนวน Polyp	1 - 4	5 - 20	>20
ขนาด Polyp (มม.)	1 - 4	5 - 10	>10
ลักษณะทางฮิสโตวิทยา	Tubular	Tubulovillous	Villous
Dysplasia	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก

ระยะ 0, 0 คะแนน; ระยะ 1, 1-4 คะแนน; ระยะ 2, 5-6 คะแนน; ระยะ 3, 7-8 คะแนน; ระยะ 4, 9-12 คะแนน

ตารางที่ 2. ข้อเสนอแนะในการดูแลรักษา duodenal polyposis ใน FAP ตามการแบ่งระยะแบบ Spigelman

ระยะ	ระยะเวลาการส่องกล้อง	การให้ยาป้องกัน	การผ่าตัด
0	4 ปี	ไม่	ไม่
1	2-3 ปี	ไม่	ไม่
2	2-3 ปี	+/-	ไม่
3	6-12 เดือน	+/-	+/-
4	6-12 เดือน	+/-	ใช่

ในปัจจุบัน แม้ว่าการตรวจติดตามด้วย end and sided viewing endoscope จะเป็นมาตรฐาน แต่ในระยะหลังเริ่มมีการนำ wireless capsule endoscopy เข้ามาใช้ในการทำการตรวจสำรวจทางเดินอาหารตอนบนโดยมีข้อดีคือ non-invasive, ตรวจดูได้ตลอดทางเดินอาหารรวมไปถึง pouch แต่ยังมีพบผลแทรกซ้อนคือ การติดค้างของ capsule และลำไส้อุดตัน แม้ว่าจะพบไม่มากก็ตาม แต่ถึงปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ wireless capsule endoscopy เป็นมาตรฐานในการตรวจสำรวจทางเดินอาหารตอนบนเพื่อหา polyp ในผู้ป่วย FAP

นอกจากนี้ยังมีผู้ศึกษาถึงประโยชน์ของ FDG-PET (2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography) ในการตรวจหา malignant degeneration ของ duodenal adenoma โดยอาศัยหลักการที่มะเร็งจะสะสม FDG และเห็นเป็น hot spot ใน PET scan โดยที่ adenoma จะไม่พบ จากการศึกษาพบว่า FDG-PET มี sensitivity 100 % และ specificity 90 % ในการตรวจหามะเร็งทุกชนิดในผู้ป่วย FAP แต่เนื่องจากยังพบผลบวกลวง จึงสรุปว่า FDG-PET มีประโยชน์ในการใช้เป็นการตรวจเพื่อการวินิจฉัย โดยเฉพาะถ้าผลเป็นลบ แนะนำให้ conservative approach เพราะยังไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มนี้ตรวจพบมะเร็งเลย หลังจากการตรวจติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 2.8 ปี แต่หากพบว่าเป็นบวกแนะนำให้ทำการตรวจเพิ่มเติม

ส่วนการรักษา พบว่าการรักษาโดยผ่านการส่องกล้อง เช่น snare excision, thermal ablation, argon plasmacoagulation และ photodynamic therapy มีโอกาสเกิดซ้ำ 50 - 100 % เพราะฉะนั้น สามารถใช้ได้ แต่ต้องตรวจติดตามต่อไป มีข้อดีคือได้ชิ้นเนื้อมาตรวจก่อน ส่วนการทำ radical surgery จนถึงปัจจุบันยังไม่มี การทำการศึกษาแบบ RCT เลย แนะนำให้ทำในกรณีที่เป็น polyp ที่รุนแรง (ระยะที่ 4), ล้มเหลวจากการทำ endoscopic or local surgical treatment (duodenotomy with polypectomy and/or with ampullectomy), และ บางรายงานแนะนำให้ทำระยะที่ 3 ได้ โดยการผ่าตัด

อาจเป็น classical pancreaticoduodenectomy, pancreas หรือ pylorus preserving duodenectomy นอกจากนั้นยังแนะนำให้ทำในรายที่กลายเป็นมะเร็ง โดยมีข้อดีคือ โอกาสเกิดเป็นซ้ำต่ำ

การใช้ยาในการรักษาและป้องกันการเกิด polyp ในทางเดินอาหารตอนบน มีการศึกษาเป็น RCT หลาย การศึกษาพบว่า NSAIDs และ COX II inhibitor ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ในการรักษาและป้องกันการเกิด polyp ในทางเดินอาหารตอนบน

การใช้ยา⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾

ในปี 2004 Cochrane review ได้รายงานการทำ meta-analysis ศึกษาการใช้ NSAIDs และ aspirin ในการป้องกัน colorectal adenomas และ carcinoma ใน FAP (รวบรวมรายงานที่ดีที่สุดพิมพ์จนถึงเดือนกันยายน ปี 2003) สรุปว่า การใช้ non COX II inhibitor NSAIDs ไม่สามารถกำจัด หรือป้องกันการเกิด colorectal adenomas ในผู้ป่วย FAP สำหรับการใช้ COX II inhibitor มีหลาย รายงานที่มีการใช้ COX II inhibitor ได้ผล แต่ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ร่วมกันได้ เนื่องจากการรายงาน และการแปลผลใช้มาตรฐานที่แตกต่างกัน จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า COX II inhibitor มีประโยชน์ในการรักษาและป้องกัน colorectal adenomas และ carcinoma ใน FAP แต่หนึ่งในการศึกษาของ Steinbach G และคณะในปี 2000 รายงานการศึกษาแบบ Randomised, double-blinded, placebo-controlled trial พบว่าการให้ Celecoxib 400 mg bid นาน 6 เดือน สามารถลดจำนวน polyps ได้ 28 % และลด polyp burden (ผลรวมของ polyp diameter) ได้ 30.7 % จากการศึกษาที่ FDA ของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ Celecoxib สามารถใช้เป็นการรักษาเสริมใน FAP ทั้งในรายที่เหลือ residual rectum หลังทำ colectomy หรือในรายที่รอทำการผ่าตัด

ในปี 2005 มีรายงาน case report ในการใช้ยา กินคุมกำเนิด (oral contraceptives) ในผู้ป่วย FAP แล้วมี

การลดลงของ polyp ในช่วงที่ได้ฮอร์โมน ซึ่งก่อนหน้านี้ในปี 2004 Fernandez E. et al ได้ทำ meta-analysis พบว่ายาเกินคุมกำเนิดลดความเสี่ยงในการเกิด มะเร็งลำไส้ใหญ่ 18 %

เนื้องอก Desmoid ใน FAP⁽⁴⁹⁻⁵⁹⁾

เนื้องอก Desmoid หรือ infiltrative fibromatosis เกิดจากการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วผิดปกติของ fibro-aponeurotic tissue ซึ่งเป็น local aggressive benign tumor

Macroscopic pathology จะพบเป็นก้อนสีเทาขาว เป็นเนื้อเดียวกัน แข็ง ไม่มีเยื่อหุ้มชัดเจน และไม่มี necrosis, cystic degeneration หรือเลือดออกในตัวก้อน

Microscopic pathology จะพบเป็น differentiated fibroblast และ bundle of myofibroblasts จำนวนมาก โดยจะพบเซลล์เป็นจำนวนมากในส่วนรอบนอกของก้อน ในส่วนตรงกลางก้อนมักจะไม่พบเซลล์เนื้องอก desmoid มักจะลุกลามแค่กล้ามเนื้อและ aponeurosis แต่จะไม่ลุกลามเส้นเลือดและเส้นประสาท

อุบัติการณ์ของเนื้องอก desmoid ในประชากรปกติ ~2.4-4.3 of 1,000,000 ราย/ปี แต่จะสูงขึ้นในผู้ป่วย FAP คือ ~ 10-15 % ปัจจุบันมีแนวโน้มจะพบมากขึ้น ในบางรายงานพบสูงถึง 26 % นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยจะมีประวัติเนื้องอก desmoid ในครอบครัวสูงถึง 40 % และส่วนใหญ่เกิดหลังทำการผ่าตัด (61.7 %)

เนื้องอก desmoid จะพบในเพศหญิงมากกว่าชายประมาณ 1.5-2 เท่า และมีศึกษาพบว่า estrogen receptor สัมพันธ์กับอัตราการเกิดเนื้องอก desmoid ที่สูงขึ้นแต่ไม่ทราบกลไกแน่ชัด

เนื้องอก desmoid ในประชากรทั่วไปมักจะเป็นแบบนอกช่องท้อง (extraabdominal) แต่ในผู้ป่วย FAP ส่วนใหญ่เป็นแบบในช่องท้อง (intraabdominal) หรือแบบ mesenteric (~50 %) ผู้ป่วยมักเสียชีวิตหลังจากพบเนื้องอก desmoid 3 - 6 ปีที่อายุเฉลี่ยประมาณ 30 - 40 ปี สาเหตุการตายส่วนใหญ่คือ ลำไส้อุดตัน, ลำไส้

ขาดเลือด, intestinal fistulas และติดเชื้อในกระแสเลือด

ผู้ป่วยที่มีเนื้องอก desmoid ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ หรือมาด้วยมีก้อนโตขึ้นในท้อง แน่นท้อง ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรืออาจเป็นมากและมาด้วยอาการของลำไส้เล็กอุดตัน, ไตบวม (hydronephrosis), ลำไส้ทะลุ (small bowel perforation) และ mesenteric vein thrombosis

สำหรับการรักษาเนื้องอก desmoid ในผู้ป่วย FAP ยังได้ผลไม่ดีนัก เนื่องจาก

1. เนื้องอก desmoid จะกระจายอยู่ใน mesentery ทำให้การตัดออกทั้งก้อนทำได้ลำบาก และมักต้องตัดลำไส้เล็กออกจำนวนมาก
2. อัตราการเกิดซ้ำหลังการผ่าตัดสูง (75-80 %) ดังนั้นจะทำการผ่าตัดก็ต่อเมื่อมีอาการเท่านั้น (พบว่าหากทำการผ่าตัดเอาก้อนออกทั้งก้อน จะพบอัตราการตายสูงถึง 60 %)
3. เนื้องอก desmoid มักจะขัดขวางการทำผ่าตัด preventing proctocolectomy หรือ IPAA และยังเป็นสาเหตุสำคัญของ pouch failure ด้วย
4. การใช้ยารักษา ยังไม่ได้ผลดีนัก
5. ลักษณะการดำเนินโรคของเนื้องอก desmoid จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคนและคาดเดาได้ยาก

การศึกษาในด้านการดูแลรักษาเนื้องอก desmoid

1. การผ่าตัด การรักษาเนื้องอก desmoid ชนิดนอกช่องท้อง คือ wide excision ให้ได้ขอบเขตอย่างน้อย 1 ซม. แต่ใน FAP ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเป็น mesenteric หรือ retroperitoneal type การทำผ่าตัดไม่ใช่ทางเลือกอันดับแรก เพราะว่าการทำ radical excision ทำได้ยาก และมีอัตราการตายหลังการผ่าตัดสูงถึง 10 - 60 % และยังพบผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น เกิดเป็นหนอง (abscess formation), fistula และ short bowel syndrome ได้ถึง 47 % นอกจากนี้ ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึง 70 - 85 % เพราะฉะนั้น การทำผ่าตัดจึงมักจะทำในรายที่มีอาการของลำไส้อุดตัน, ลำไส้ขาดเลือด หรือไตบวม

(hydronephrosis) เท่านั้น โดยการ ผ่าตัดแนะนำให้ทำ เป็นการผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการ (palliative resection) เท่านั้น

2. การใช้ยาในการรักษา แบ่งเป็น

2.1. ยาที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ (Non-cytotoxic agents)

- NSAIDs จากการศึกษาเชื่อว่าผลของ NSAIDs ในการยับยั้งการสร้าง Prostaglandin มีผลต่อ 'immunological attack' ต่อเนื้องอก ซึ่งส่วนใหญ่ใช้ Sulindac (long-acting analog of Indomethacin) ซึ่งมี active metabolite คือ sulindac sulfide ยับยั้งการสร้าง collagen และการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอก ขนาดที่ใช้คือ 200-400 มก./วัน แต่จากการศึกษาพบว่าการใช้ NSAIDs เพียงอย่างเดียวมักไม่ได้ผลในการรักษา

- การใช้ฮอร์โมน จากการสังเกตลักษณะการดำเนินโรคของเนื้องอก desmoid จะพบว่าเป็นในผู้หญิงมากกว่าชายถึงสองเท่า และก่อนจะเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วผู้ป่วยตั้งครรภ์และผู้ป่วยในระยะก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในระยะหลังหมดประจำเดือน (postmenopausal) จึงเชื่อว่า estrogen น่าจะมีผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้องอก desmoid, ฮอร์โมนที่มีการศึกษาและนำมาใช้กันมาก คือ tamoxifen และ toremifene โดยให้ขนาด 20-40 มก./วัน และ 180-200 มก./วัน ตามลำดับ ซึ่งการตอบสนองต่อการให้ Hormonal agents เพียงอย่างเดียวยังไม่ได้ผลดีนัก และในปี 2004 มีรายงานการใช้ tamoxifen ขนาดสูง (120 มก./วัน) ร่วมกับ sulindac 300 มก./วัน เป็นการรักษาแรก (first-line treatment) สำหรับเนื้องอก desmoid และจะให้ผลการรักษาดีกว่า ให้หลังจากทำการผ่าตัด แม้ว่าจะสามารถตัดก้อนออกได้ทั้งหมดก็ตาม และในปี 2005 มีรายงานการใช้ Celecoxib 800 มก./วัน ร่วมกับ Tamoxifen 120 มก./วัน ได้ผลค่อนข้างดี ก้อนยุบ (regression) 81.8 % , ไม่เปลี่ยนแปลงขนาด 36.3 %

- สารชีวภาพ (Biological agents) จากการสังเกตในการทดลองในสัตว์พบว่า Interferon- α และ γ มี

antiproliferative effect ต่อ fibroblasts แม้ว่าจะให้ผลตอบสนองที่ค่อนข้างดี และมีพิษต่อร่างกายน้อยมาก แต่รายงานส่วนใหญ่ยังเป็น case report และเป็นการนำมาใช้ เป็น second line treatment ส่วนยาตัวอื่น ๆ เช่น pirfenidone เป็น oral antifibrotic agent ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง cytokine growth factors ซึ่งมีรายงานการใช้และติดตามผลเพียง 2 ปีจึงจำเป็นต้องติดตามต่อไปในอนาคต

2.2. ยาเคมีบำบัด (Cytotoxic chemotherapy)

จากการที่รู้ว่าทั้งเนื้องอก desmoid และ fibrosarcoma ต่างเจริญมาจาก fibroblast และยาเคมีบำบัดมีประโยชน์ในการรักษา fibrosarcoma จึงมีการนำมาใช้กับเนื้องอก desmoid โดยมีรายงานผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีตั้งแต่ปี 1977 ในปัจจุบันรายงานส่วนใหญ่มักให้เป็นการใช้ยาเคมีบำบัดหลายขนานร่วมกัน (combination chemotherapy) ที่มีรายงานการศึกษามากคือ Doxorubicin ร่วมกับ Dacarbazine ต่อมา มีการให้ carboplatin แทน Dacarbazine เพื่อลดผลข้างเคียงต่อหัวใจ แต่ก็มี case report การใช้ Doxorubicin เพียงตัวเดียวในการรักษา และเนื้องอกลดขนาดลงถึง 55 % แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่มีการกำหนดสูตรยาเคมีบำบัด ที่แน่นอน มีรายงานการศึกษามากมายแต่ผลการรักษายังได้ผลที่แตกต่างกัน และมีอัตราการตายจากการให้ยาเคมีบำบัด 13 - 63 % ส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ใช้เฉพาะในรายที่เป็น large unresectable mesenteric หรือ retroperitoneal desmoid tumor ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ first line treatment

3. การฉายแสง (Radiotherapy)

ไม่แนะนำให้ในการรักษาเนื้องอก mesenteric desmoid ใน FAP

4. ยีนบำบัด (Gene therapy)

ในปี 2002 มีการทดลองในสัตว์ โดยปลูกถ่ายยีน APC ลงบนเนื้อเยื่อโดยฉีด DNA-liposomal complex เข้าช่องท้องของหนู และในวันที่ 7 หลังฉีดสารพันธุกรรมก็นำหนูมาตรวจพบว่า มี transgene expression ทั้งใน peritoneal, mesentery, intestinal tissue, ตับและอวัยวะ

สืบพันธุ์ โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงเลยในการศึกษานี้ ซึ่งวิธีนี้อาจจะเป็นคำตอบในอนาคต ในการรักษาและป้องกันการเกิดเนื้องอก desmoid ใน FAP รวมถึงความผิดปกติอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปทั้งด้านเทคโนโลยีและด้านจริยธรรม

และในปี 2005 The Collaborative Group of the Americas for Inherited มะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้กำหนดระบบการจัดระยะโรค (staging system) ของเนื้องอก desmoid ชนิดในช่องท้อง (Intra-abdominal desmoid tumor) ในผู้ป่วย FAP (โดยที่ เนื้องอก desmoid ชนิดนอกช่องท้อง มีผลการผ่าตัดที่ดีจึงไม่นำมารวม) เพื่อเป็นที่เข้าใจตรงกัน และเป็นแนวทางในการรักษา โดยแบ่งเป็น 4 ระยะตาม ขนาด, อาการของก้อน คือ การอุดตันของลำไส้หรือท่อปัสสาวะ (bowel or ureteric obstruction), ช่วงเวลาที่พบก้อน, อัตราการเติบโตของก้อน และผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากก้อน เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis), ก้อนแตกหรือมีเลือดออก (perforation or hemorrhage) โดยแบ่งได้ดังนี้ (ตารางที่ 3)

ระยะที่ 1 : ให้ตรวจติดตามก้อน (ตรวจติดตามด้วย CT scan ครั้งแรกใน 3 เดือน) หรือให้ยา เช่น NSAIDs ก็ได้ หรือให้ตัดก้อนได้ในกรณีที่ตัดได้ทั้งก้อนและไม่ต้องตัดลำไส้เล็กออกมากเกินไป

ระยะที่ 2 : การผ่าตัดออกทั้งก้อนที่ดีที่สุดถ้าตัดได้ แต่ถ้าตัดไม่ได้ทั้งก้อน แนะนำให้ Tamoxifen หรือ Raloxifene หรือ NSAIDs โดยเชื่อว่าในกลุ่มนี้จะตอบสนองต่อยาได้ดี และผลข้างเคียงต่ำ

ระยะที่ 3 : กลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับ active treatment คือ NSAIDs, Tamoxifen, Raloxifene และ Vinblastin/metrotexate และถ้าก้อนยังโตขึ้นหลังได้ยาดังกล่าว ควรจะให้ antisarcoma chemotherapy เพิ่ม

เช่น Dacarbazine

ระยะที่ 4 : เป็นระยะที่แย่มากจำเป็นต้องได้รับการรักษาเร่งด่วน คือ major exenterative surgery, antisarcoma chemotherapy and radiation

โดยในแต่ละครั้งในการประเมินตัวก้อน อาจเปลี่ยนแปลง ระยะ ได้และการรักษาก็ต้องปรับไปตามระยะนั้น ๆ

การดูแลรักษา Attenuated FAP (AFAP) และ MYH Associated Polyposis (MAP) ⁽⁶⁰⁾

AFAP คือ FAP ที่มี polyp ในลำไส้ใหญ่ < 100 polyps (ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในคำจำกัดความของ AFAP) พบว่า AFAP จะมีการดำเนินโรคช้ากว่า กล่าวคือ จะวินิจฉัยได้ที่อายุเฉลี่ย 44 ปี และพบเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่อายุเฉลี่ย 56 ปี แต่อุบัติการณ์และโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งใน AFAP ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ยีน APC ที่ตำแหน่งปลายทั้งสองข้างของยีน ทั้ง 3' , 5' และตำแหน่ง exon 9 และการทำการตรวจหายีน APC จะให้ผลบวก ~ 60 % ส่วนอัตราการพบความผิดปกติของลำไส้ใหญ่มีรายงานน้อยมาก ยกเว้น การเกิด adenomas ในทางเดินอาหารตอนบนพบค่อนข้างสูง แตกต่างกันไปตามแต่ละรายงาน (50-65 %) และบางรายงานพบว่ามี ความสัมพันธ์ในรายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน APC ที่ตำแหน่ง 3' กับการพบ CHRPE และเนื้องอก desmoid แต่ก็ยังน้อยกว่าใน FAP ส่วนการวินิจฉัยและการดูแลรักษาในรายที่มีอาการ หรือ พบ polyps NCCN แนะนำให้ทำการตรวจหายีน APC และ ยีน MYH ถ้าลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบยีนด้อย และพิจารณาการรักษาตามอายุผู้ป่วย, ขนาดและปริมาณ Polyps ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3. แสดงการแบ่งระยะของเนื้องอก desmoid

ระยะ	อาการ	ขนาด (ซม.) และการเติบโตของก้อน
1	ไม่มี	<10, ไม่โตขึ้น, พบโดยบังเอิญ
2	มี	<10, ไม่โตขึ้น
3	มี/ไม่มี	11-20 หรือโตขึ้นช้า ๆ (เพิ่มขึ้น <50 % ใน 6 เดือน)
4	มี หรือ มีผลแทรกซ้อน	>20 หรือโตขึ้นเร็ว (เพิ่มขึ้น >50 % ใน 6 เดือน)

ตารางที่ 4. แสดงแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วย AFAP

อายุ (ปี)	จำนวนและขนาด polyps	การรักษา
<21	<20 , ทุกก้อน <1 ซม.	Colonoscopy with polypectomy ทุก 1-2 ปี
≥21	<20 , ทุกก้อน <1 ซม.	IRA or Colonoscopy with polypectomy ทุก 1-2 ปี
≥40	<20 , ทุกก้อน <1 ซม.	IRA
ใดๆ	≥ 20 หรือ >1 ซม.	RPC หรือ IRA

ในรายที่มีประวัติครอบครัว แต่ยังไม่พบ polyps แต่เนื่องจากใน AFAP polyps ส่วนใหญ่จะพบในลำไส้ใหญ่ด้านขวา เพราะฉะนั้นการตรวจค้นหาจะเหมือนกับ classic FAP ยกเว้น ให้ตรวจติดตามด้วยการทำ colonoscopy ทุก 2-3 ปี โดยเริ่มที่อายุ 13-15 ปี และถ้าพบ polyps ให้พิจารณาตามตารางด้านบนเช่นเดียวกัน ส่วนการตรวจสำรวจหลังผ่าตัดทั้งลำไส้ใหญ่ และทางเดินอาหารตอนบน ให้ทำเหมือน classic FAP

ในผู้ป่วย MAP (พบ adenoma >10 หรือ >15 cumulative adenomas ใน 10 ปี ร่วมกับมีการกลายพันธุ์แบบ biallele ของยีน MYH จะให้การดูแลรักษาและการตรวจสำรวจเหมือนผู้ป่วย AFAP ส่วนในรายที่มีประวัติการกลายพันธุ์ของยีน MYH ในครอบครัวแต่ยังไม่มีอาการ ให้เริ่มทำ colonoscopy ที่อายุ 25 - 30 ปี ถ้าปกติให้ทำทุก 3-5 ปี และทำการตรวจสำรวจทางเดินอาหารตอนบนเหมือน FAP

สรุป

FAP แม้ว่าจะเป็นเพียง 1 % ใน มะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่ก็มีคามจำเป็นที่จะต้องดูแลผู้ป่วยและครอบครัวได้อย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันการเกิดเป็นมะเร็งในตอนท้าย หลักการสำคัญก็คือ

1. การตรวจพบตั้งแต่ระยะแรก (Early detection)
2. การทำการผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Prophylactic colectomy)
3. การตรวจหาและดูแลรักษาความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ที่มักจะเกิดร่วมได้ (Recognition and proper

management extracolonic manifestation)

4. การตรวจติดตามหลังการผ่าตัด (Post operation follow up)

5. การตรวจสำรวจคนอื่น ๆ ในครอบครัว (Family surveillance)

แม้ว่าในบางกระบวนการยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่ในปัจจุบัน แต่หากยึดเอาประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลัก ก็น่าจะเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย และเชื่อว่าในอนาคต การศึกษาและเทคโนโลยีจะพัฒนาต่อไป และเกิดเป็นแนวทางการรักษาที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด

อ้างอิง

1. Varesco L. Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. Tech Coloproctol 2004 Dec;8 Suppl 2:s305-s308
2. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005 May; 128(6):1696-716
3. Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM. Familial polyposis coli: clinical manifestations, evaluation, management and treatment. Mt Sinai J Med 2004 Nov;71(6): 384-91
4. Senda T, Shimomura A, Iizuka-Kogo A. Adenomatous polyposis coli (Apc) tumor suppressor gene as a multifunctional gene. Anat Sci Int 2005 Sep;80(3):121-31

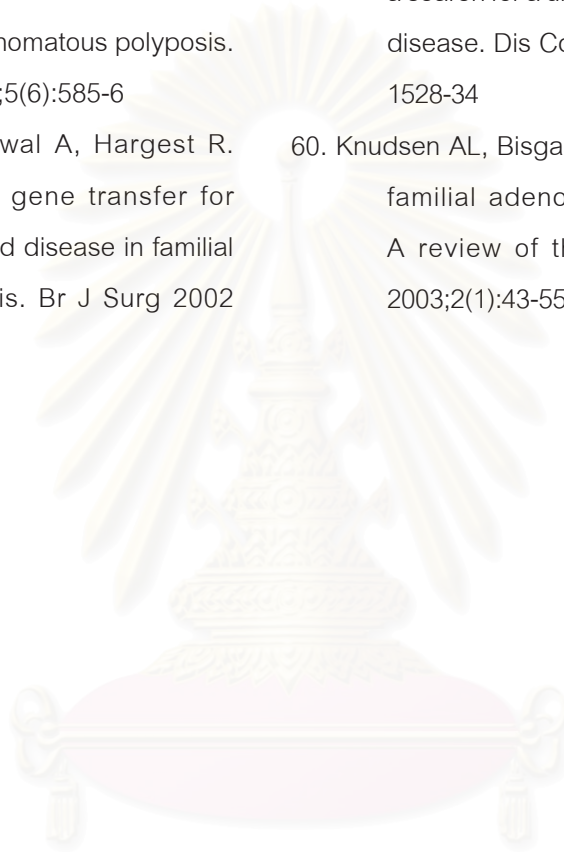
5. Rowley PT. Screening for an inherited susceptibility to colorectal cancer. *Genet Test* 2004;8(4): 421-30
6. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001 Mar;95(2): 102-7
7. Cetta F, Toti P, Petracci M, Montalto G, Disanto A, Lore F, Fusco A. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Histopathology* 1997 Sep;31(3): 231-6
8. Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer* 2005 Mar;5:24
9. Valanzano R, Cama A, Volpe R, Curia MC, Mencucci R, Palmirotta R, Battista P, Ficari F, Mariani-Costantini R, Tonelli F. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Novel criteria of assessment and correlations with constitutional adenomatous polyposis coli gene mutations. *Cancer* 1996 Dec;78(11): 2400-10
10. Shields CL, Mashayekhi A, Ho T, Cater J, Shields JA. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology* 2003 Oct; 110(10):1968-76
11. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 Feb;124(2):544-60
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology -V. 1. 2006. colorectal cancer screening [online]. 2006 [cited 2006 Jan 9]. Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf
13. Iwama T, Tamura K, Morita T, Hirai T, Hasegawa H, Koizumi K, Shirouzu K, Sugihara K, Yamamura T, Muto T, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 2004 Aug;9(4): 308-16
14. Heiskanen I, Matikainen M, Hiltunen KM, Laitinen S, Rintala R, Jarvinen HJ. Colectomy and ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 1999 Jan;1(1):9-14
15. Tonelli F, Valanzano R, Monaci I, Mazzone P, Anastasi A, Ficari F. Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study. *World J Surg* 1997 Jul;21(6):653-8
16. Remzi FH, Church JM, Bast J, Lavery IC, Strong SA, Hull TL, Harris GJ, Delaney CP, O'Riordain MG, McGannon EA, et al. Mucosectomy vs. stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control.

- Dis Colon Rectum 2001 Nov;44(11):1590-6
17. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Tiret E. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative colectomy. *Ann Surg* 2004 Mar;239(3):378-82
 18. Romanos J, Samarasekera DN, Stebbing JF, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Outcome of 200 restorative proctocolectomy operations: the John Radcliffe Hospital experience. *Br J Surg* 1997 Jun;84(6):814-8
 19. Hueting WE, Buskens E, van dT, I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005;22(1-2):69-79
 20. Saigusa N, Kurahashi T, Nakamura T, Sugimura H, Baba S, Konno H, Nakamura S. Functional outcome of stapled ileal pouch-anal canal anastomosis versus handsewn pouch-anal anastomosis. *Surg Today* 2000;30(7):575-81
 21. Fukushima T, Sugita A, Koganei K, Shinozaki M. The incidence and outcome of pelvic sepsis following handsewn and stapled ileal pouch anal anastomoses. *Surg Today* 2000;30(3):223-7
 22. Duff SE, O'Dwyer ST, Hulten L, Willen R, Haboubi NY. Dysplasia in the ileoanal pouch. *Colorectal Dis* 2002 Nov;4(6):420-9
 23. Gunther K, Braunrieder G, Bittorf BR, Hohenberger W, Matzel KE. Patients with familial adenomatous polyposis experience better bowel function and quality of life after ileorectal anastomosis than after ileoanal pouch. *Colorectal Dis* 2003 Jan;5(1):38-44
 24. Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Oosterveld P, Sprangers MA, Obertop H, Vasen HF. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2000 May;87(5):590-6
 25. Contessini-Avesani E, Botti F, Negri C, Carrara A, Oreggia B, Quadri F, Bagni C. Familial adenomatous polyposis. Surgical treatment: when and how. *Tech Coloproctol* 2004 Dec;8 Suppl 2:s309-s314
 26. Strijbos SA, Hueting WE, Schipper ME, Oostvogel HJ, van Vroonhoven TJ, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. The ileo neo rectal anastomosis (INRA) in patients with familial adenomatous polyposis: clinical results at two years. *Colorectal Dis* 2005 Jul;7(4):354-9
 27. Kienle P, Z'graggen K, Schmidt J, Benner A, Weitz J, Buchler MW. Laparoscopic restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2005 Jan;92(1):88-93
 28. Gill TS, Karantana A, Rees J, Pandey S, Dixon AR. Laparoscopic proctocolectomy with restorative ileal-anal pouch. *Colorectal Dis* 2004 Nov;6(6):458-61
 29. Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, Cima RR, Wolff BG, Young-Fadok TM. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum* 2005 Oct;48(10):1845-50
 30. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, van Bodegraven

- AA, Bemelman WA. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004 Dec;240(6):984-91
31. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, da Silva EV, Rawet V, Imperiale AR, Perez R, da Silva JH, Sousa AH Jr, Gama-Rodrigues J. Adenocarcinoma after ileoanal anastomosis for familial adenomatous polyposis: review of risk factors and current surveillance apropos of a case. *J Gastrointest Surg* 2005 May;9(5):695-702
32. Groves CJ, Beveridge G, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, Phillips RK. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005 Apr;48(4): 816-23
33. Vasen HF, Bulow S. Guidelines for the surveillance and management of familial adenomatous polyposis (FAP): a world wide survey among 41 registries. The Leeds Castle Polyposis Group. *Colorectal dis* 1999 Jul;1(4):214-21
34. Quah HM, Samad A, Maw A. Ileostomy carcinomas a review: the latent risk after colectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2005 Nov;7(6): 538-44
35. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002 Oct;51 Suppl 5:V21-V27
36. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005 Jul;54(7):1034-43
37. Morpurgo E, Vitale GC, Galandiuk S, Kimberling J, Ziegler C, Polk HC Jr. Clinical characteristics of familial adenomatous polyposis and management of duodenal adenomas. *J Gastrointest Surg* 2004 Jul;8(5):559-64
38. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, Fernandez-Esparrach G, Andreu M, Bordas JM, Pique JM. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005 May; 61(6):721-5
39. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005 Jul;100(7):1498-502
40. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, Stoner JA, Eisenberg MT, Yardley JH, Abraham SC, Perry D, Vanderhoof J, Lynch H. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2004 Apr;99(4): 681-6
41. van Kouwen MC, Drenth JP, van Krieken JH, van Goor H, Friederich P, Oyen WJ, Nagengast FM. Ability of FDG-PET to detect all cancers in patients with familial adenomatous polyposis, and impact on clinical management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 Mar; 33(3):270-4

42. Mackey R, Walsh RM, Chung R, Brown N, Smith A, Church J, Burke C. Pancreas-sparing duodenectomy is effective management for familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2005 Nov;9(8):1088-93
43. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, Wakabayashi N, Shen Y, Zimmerman S, Godio L, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002 Jun;50(6):857-60
44. Peek RM Jr. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004 Sep; 54 Suppl 1:S50-S56
45. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004079
46. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000 Jun;342(26):1946-52
47. Tsu JH, Ho JW. COX-2 inhibitors and colorectal chemoprevention. *Ann Coll Surg HK* 2002 May;6(2):31-5
48. Giardiello FM, Hyland LM, Trimbath JD, Hamilton SR, Romans KE, Cruz-Correa M, Corretti MC, Offerhaus GJ, Yang VW. Oral contraceptives and polyp regression in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4): 1077-80
49. Knudsen AL, Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer* 2001;1(2):111-9
50. Tulchinsky H, Keidar A, Strul H, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy. *Arch Surg* 2005 Feb;140(2):159-63
51. Soravia C, Berk T, McLeod RS, Cohen Z. Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000 Mar;43(3): 363-9
52. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003 Feb;14(2):181-90
53. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004 Feb;100(3):612-20
54. Lindor NM, Dozois R, Nelson H, Wolff B, King J, Boardman L, Wilson M, Greene MH, Karnes W, Mesa R, et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a pilot project evaluating efficacy of treatment with pirfenidone. *Am J Gastroenterol* 2003 Aug; 98(8):1868-74
55. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer* 2003 Feb;97(4):1134-5
56. Kono T, Tomita I, Chisato N, Matsuda M, Kakisaka A, Kasai S. Successful low-dose chemotherapy using vinblastine and

- methotrexate for the treatment of an ileoanal pouch mesenteric desmoid tumor: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004 Feb;47(2): 246-9
57. Risum S, Bulow S. Doxorubicin treatment of an intra-abdominal desmoid tumour in a patient with familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2003 Nov;5(6):585-6
58. Bright-Thomas RM, Agrawal A, Hargest R. Preclinical studies of gene transfer for the treatment of desmoid disease in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2002 Dec;89(12):1563-9
59. Church J, Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P, Rodriguez-Bigas M, Rusin L, Weber T. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005 Aug;48(8): 1528-34
60. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003;2(1):43-55



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “Familial adenomatous polyposis (FAP)” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

1. which one of following that APC gene located on ?
 - a. Chromosome 1q21
 - b. Chromosome 2p21
 - c. Chromosome 3q21
 - d. Chromosome 4p21
 - e. Chromosome 5q21
2. what benign tumor is the most common cause of death in FAP?
 - a. colorectal cancer
 - b. osteoma
 - c. medulloblastoma
 - d. desmoid tumor
 - e. gastric polyp
3. which one of following is procedure of choice to prevent colorectal cancer in FAP
 - a. surgery
 - b. radiation
 - c. chemotherapy
 - d. COX II inhibitor
 - e. Surgery with radiochemotherapy



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “Familial adenomatous polyposis (FAP)”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 50 ฉบับที่ 9 เดือนกันยายน พ.ศ. 2549

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0609-(1013)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (a) (b) (c) (d) (e)

4. (a) (b) (c) (d) (e)

2. (a) (b) (c) (d) (e)

5. (a) (b) (c) (d) (e)

3. (a) (b) (c) (d) (e)

4. A male FAP patient, 25 years old, after restorative proctocolectomy, the doctor found no polyp in upper GI tract surveillance. which one is next step?
- Start COX II inhibitor for preventing upper GI polyps.
 - Follow up upper GI endoscopy next 3 years.
 - PET scan next month.
 - Advise the patient about duodenectomy for prevention duodenal and periampullary cancer.
 - Do nothing.
5. all of following are managements of mesenteric type desmoid tumor in FAP, except
- surgery
 - radiation
 - chemotherapy
 - NSAIDs with hormonal agent
 - Follow up with CT scan

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0608- (1012)

1. ค 2. ค 3. จ 4. ค 5. ค

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
ตึกอำนวยการ ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330