

FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS LEADING TO ADENOCARCINOMA: A CASE ANALYSIS

Adi Arianto¹, Meira Dewi Kusuma Astuti², Devia Eka Listiana², Kasno²¹Lecturer of, Medical Faculty of Batam University, Batam, Kepulauan Riau, Indonesia²Consultant of Anatomical Pathology, Medical Faculty of Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

ABSTRACT

Background : Familial adenomatous polyposis (FAP) is a rare autosomal dominant disorder characterized by the development of hundreds to thousands of adenomatous polyps in the colon and rectum. Its incidence is estimated between 1 in 7,000 and 1 in 30,000 live births, accounting for less than 1% of all new cases of colorectal cancer. If left undiagnosed and untreated, nearly 100% of FAP cases progress to colorectal cancer, often by the age of 40-50.

Case Description : A 55-year-old male presented with complaints of abdominal pain and a palpable mass in the abdominal region. Diagnostic colonoscopy revealed numerous sessile polyps, exceeding 100 in count, located primarily in the ascending colon. A total colectomy was performed. Histopathological examination of the resected specimen revealed: Macroscopic Findings: A white, endophytic mass in the ascending colon and over 100 sessile polyps. Microscopic Findings: Tubular adenomas with moderate dysplasia and a focus of well-differentiated adenocarcinoma. Seventeen mesenteric lymph nodes were examined and found free of metastatic involvement.

Discussion : FAP is primarily caused by mutations in the APC gene, located on chromosome 5q22, which is essential for regulating cell growth and apoptosis. Loss of function in this gene leads to uncontrolled proliferation of epithelial cells in the colon, resulting in the formation of numerous polyps. Without intervention, this predisposes individuals to colorectal carcinoma. In this patient, the clinical, macroscopic, and microscopic findings strongly suggest that the adenocarcinoma developed secondary to FAP. However, a definitive diagnosis requires genetic confirmation of an APC gene mutation. Screening of family members is critical to identify asymptomatic carriers who may benefit from prophylactic interventions.

Conclusion : The diagnosis of well-differentiated adenocarcinoma in the ascending colon in this patient is highly suggestive of progression from FAP. While clinical, macroscopic, and histological evidence supports this conclusion, genetic analysis of the APC gene mutation is essential for confirmation. Early detection and management of FAP, including regular surveillance and prophylactic colectomy, are paramount in preventing the development of colorectal carcinoma.

Keywords: Familial Adenomatous Polyposis, Adenocarcinoma, APC Gene Mutation, Colorectal Cancer.

ABSTRAK

Latar Belakang: Familial adenomatous polyposis (FAP) adalah kelainan autosomal dominan yang jarang terjadi, ditandai dengan perkembangan ratusan hingga ribuan polip adenomatosa di kolon dan rektum. Insidensinya diperkirakan antara 1 dari 7.000 hingga 1 dari 30.000 kelahiran hidup, dan hanya mencakup kurang dari 1% dari semua kasus baru kanker kolorektal. Jika tidak terdiagnosis dan tidak ditangani, hampir 100% kasus FAP akan berkembang menjadi kanker kolorektal, biasanya pada usia 40-50 tahun.

Deskripsi Kasus: Seorang pria berusia 55 tahun datang dengan keluhan nyeri abdomen dan adanya massa teraba di daerah abdomen. Kolonoskopi diagnostik menunjukkan banyak polip sessile, lebih dari 100, yang sebagian besar terletak di kolon asendens. Pasien menjalani kolektomi total. Pemeriksaan histopatologi spesimen menunjukkan: Temuan Makroskopik: Massa endofitik putih di kolon asendens dengan lebih dari 100 polip sessile. Temuan Mikroskopik: Adenoma tubular dengan displasia sedang dan fokus adenokarsinoma berdiferensiasi baik. Tujuh belas kelenjar getah bening mesenterika diperiksa dan tidak ditemukan metastasis.

Pembahasan: FAP terutama disebabkan oleh mutasi pada gen APC yang terletak di kromosom 5q22, yang berperan penting dalam mengatur pertumbuhan dan apoptosis sel. Hilangnya fungsi

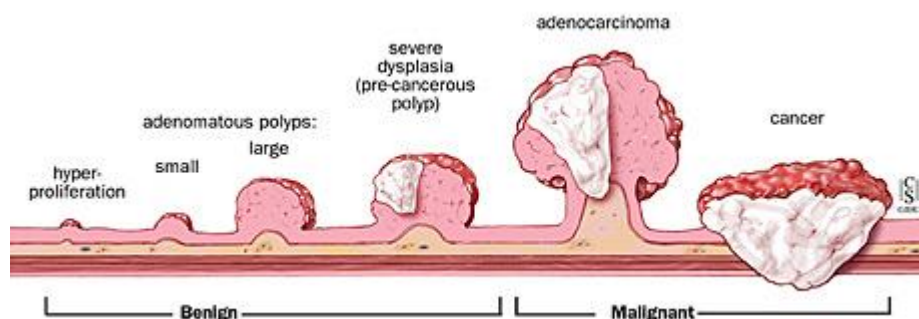
gen ini menyebabkan proliferasi epitel kolon yang tidak terkendali, sehingga terbentuk banyak polip. Tanpa intervensi, kondisi ini akan meningkatkan risiko berkembangnya karsinoma kolorektal. Pada pasien ini, temuan klinis, makroskopik, dan mikroskopik sangat mengarah pada adenokarsinoma yang berkembang dari FAP. Namun, diagnosis definitif memerlukan konfirmasi genetik berupa analisis mutasi gen APC. Skrining anggota keluarga penting dilakukan untuk mengidentifikasi pembawa gen tanpa gejala yang dapat memperoleh manfaat dari tindakan pencegahan.

Kesimpulan: Diagnosis adenokarsinoma berdiferensiasi baik di kolon asendens pada pasien ini sangat mengarah pada progresi dari FAP. Meskipun bukti klinis, makroskopik, dan histologis mendukung kesimpulan ini, analisis genetik mutasi gen APC diperlukan untuk konfirmasi. Deteksi dini dan penanganan FAP, termasuk pengawasan rutin dan kolektomi profilaksis, sangat penting untuk mencegah perkembangan karsinoma kolorektal.

Kata Kunci: Familial Adenomatous Polyposis, Adenokarsinoma, Mutasi Gen APC, Kanker Kolorektal.

PENDAHULUAN

Polip Adenomatosa adalah tumor sel epitel non invasif yang timbul dari mukosa yang berpotensi menjadi ganas. Urutan adenoma-karsinoma sudah diketahui dan diterima bahwa lebih dari 95% kolon adenokarsinoma timbul dari adenoma¹. Hanya 5% adenoma yang dalam bahaya menjadi ganas. Kemungkinan displasia kelas tinggi dan transformasi karsinomatosa meningkat dengan ukuran polip, komponen vili, bila ada banyak polip atau usia saat diagnosis lebih dari 60 tahun². Neoplasia dianggap maju saat ukuran polip 1 cm atau lebih, ada komponen vili atau displasia tingkat tinggi³. Prevalensi polip kanker secara seri polip endoskopi adalah antara 0,2% dan 11%⁴. Pada tahap awal, sel-sel abnormal terkandung di dalam polip dan dapat dengan mudah dihilangkan dengan colonoscopy sebelum berkembang menjadi kanker invasif. Namun, saat sel-sel kanker tumbuh dan terbagi dalam polip, mereka akhirnya dapat menyerang jaringan usus di dekatnya dan tumbuh ke dalam dan di luar dinding kolon atau rektum. Jika kanker menjadi lanjut, tumor akan tumbuh meskipun semua lapisan jaringan kolon dubur, dan mungkin bermetastasis, menumpahkan sel ke sistem peredaran darah, menyebarkan kanker ke organ lain seperti hati dan paru-paru⁵.



Gambar 1. Perkembangan dari Polip ke Kanker

Familial adenomatous polyposis (FAP) adalah kondisi yang diwariskan dimana banyak polip adenomatosa terbentuk terutama di epitel usus besar. Sementara polip ini memulai transformasi jinak dan ganas ke dalam kanker usus besar terjadi saat tidak diobati. Tiga varian diketahui ada, FAP dan FAP yang dilemahkan (awalnya disebut sindrom adenoma herediter datar [1]) disebabkan oleh cacat gen APC pada kromosom 5 sedangkan FAP resesif autosomal (atau poliposis terkait MYH) disebabkan oleh cacat pada gen MUTYH. Pada kromosom 1. Dari ketiganya, FAP sendiri adalah yang paling parah dan paling umum; Meskipun untuk ketiganya, polip dan kanker kolon yang diakibatkannya terbatas pada dinding usus besar dan pengangkatannya dapat sangat mengurangi penyebaran kanker.

Akar penyebab FAP dipahami sebagai mutasi genetik - cacat pada gen penekan tumor tubuh yang mencegah pengembangan tumor. Cacat ini memungkinkan banyak sel dinding usus berkembang menjadi

polip kanker berpotensi ketika mereka biasanya mencapai akhir hidup mereka; Terdapat satu atau lebih akhirnya akan berkembang dan menimbulkan kanker (7% risiko pada usia 21, meningkat menjadi 87% pada usia 45 dan 93% pada usia 50).

EPIDEMIOLOGI

Insiden mutasi adalah antara 1 dari 10.000 dan 1 dari 15.000 kelahiran. Pada usia 35 tahun, 95% individu dengan FAP (> 100 adenoma) memiliki polip. Tanpa kolektomi, kanker usus besar hampir tak terelakkan. Usia rata-rata kanker usus besar pada individu yang tidak diobati adalah 39 tahun (kisaran 34-43 tahun).

GEJALA KLINIS

Dari awal masa remaja, pasien dengan kondisi ini secara bertahap (dan sebagian besar waktu 'diam-diam') mengembangkan ratusan hingga ribuan polip kolorektal (dan kadang-kadang polip di tempat lain), kelainan kecil pada permukaan saluran usus, terutama di usus besar termasuk kolon atau rektum. Ini mungkin berdarah, menyebabkan darah di tinja. Jika darah tidak terlihat, masih mungkin bagi penderita untuk berkembang menjadi anemia karena secara bertahap mengembangkan kekurangan zat besi. Jika keganasan berkembang, hal ini dapat terjadi dengan penurunan berat badan, kebiasaan buang air besar yang berubah, atau bahkan metastasis ke hati atau di tempat lain. FAP juga dapat berkembang 'diam-diam' pada beberapa individu, memberi sedikit atau tanpa tanda sampai berkembang menjadi kanker kolorektal stadium lanjut.

Bergantung pada sifat cacat pada gen APC, dan apakah itu bentuk penuh atau dilemahkan, poliposis keluarga dapat bermanifestasi sebagai polip di kolon atau di saluran duodenum, atau kombinasi apapun dari keduanya. Oleh karena itu, tidak adanya polip, misalnya rektum, mungkin tidak cukup untuk memastikan tidak adanya polip. Mungkin perlu untuk mempertimbangkan dan memeriksa secara visual bagian lain dari saluran pencernaan. Kolonoskopi lebih disukai daripada sigmoidoskopi untuk ini, karena ini memberikan pengamatan yang lebih baik terhadap lokasi sisi kanan dari polip.

ETIOLOGI

APC adalah gen supresor tumor yang bertanggung jawab untuk memproduksi adenomatous polyposis coli (APC), protein penekan tumor multifungsi besar yang bertindak sebagai "gatekeeper" untuk mencegah pengembangan tumor. (APC mengatur β -catenin, protein yang memainkan peran penting dalam komunikasi sel, sinyal, pertumbuhan, dan kerusakan yang terkendali, namun yang tidak terkendali juga menyebabkan banyak jenis kanker¹. Cacat pada gen APC berarti APC tidak seefektif seharusnya, dan dari waktu ke waktu kemungkinan beberapa sel yang seharusnya dikendalikan oleh APC tidak akan, dan malah akan terus berkembang dan menjadi kanker. Pada poliposis yang biasa mereka biasanya bermanifestasi sebagai polip - kelainan kecil pada permukaan saluran usus.

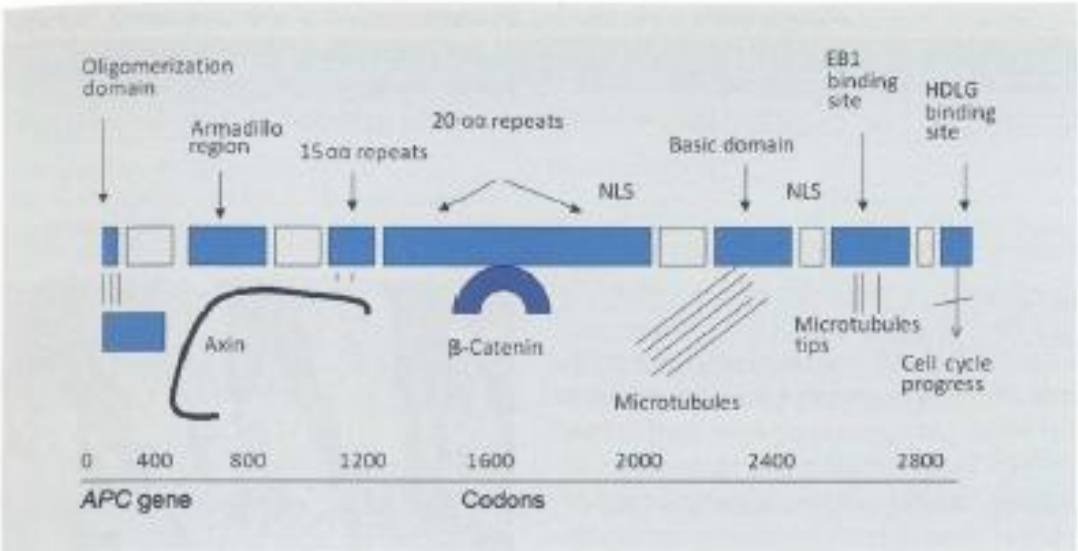


Fig. 8.33 Structure of the protein encoded by the APC gene. aa, amino acid; EB1, end-binding protein 1; HDLG, homologue of Drosophila, discs large tumour-suppressor protein; NLS, nuclear localization signal.

Gambar 2. Struktur protein encoded oleh gen APC.

Mutasi pada gen APC menyebabkan poliposis adenomatosa familial klasik dan dilemahkan. Mutasi ini mempengaruhi kemampuan sel untuk mempertahankan pertumbuhan dan fungsi normal. Pertumbuhan sel yang disebabkan oleh mutasi gen APC menyebabkan polip usus besar terlihat pada

poliposis adenomatosa familial. Meskipun kebanyakan orang dengan mutasi gen APC akan mengembangkan kanker kolorektal, jumlah polip dan kerangka waktu di mana mereka menjadi ganas bergantung pada lokasi mutasi pada gen.

DIAGNOSIS

Membuat diagnosis FAP sebelum pengembangan kanker usus besar penting tidak hanya untuk individu, tapi juga demi anggota keluarga lain yang mungkin terkena dampaknya. Dua metode diagnostik ada: Colonoscopy adalah tes pilihan diagnostik yang biasa karena lebih menyukai lokasi polip yang lebih baik daripada sigmoidoskopi jika mutasi dilemahkan FAP, [1] dan dapat mengkonfirmasi atau membiarkan (a) presentasi klinis aktual dan perubahan pada kondisi, dari individu 'berisiko', (b) kuantifikasi polip di seluruh usus besar, (c) diagnosis histologis (deteksi jenis sel / kanker) dan (d) di mana polip ada, dapat menyarankan apakah keluar eksisi pasien (pemindahan) adalah layak atau operasi dianjurkan. Barium enema dan kolonoskopi virtual (bentuk pencitraan medis) juga dapat digunakan untuk menyarankan diagnosis FAP. Tes genetik memberikan diagnosis akhir pada 95% kasus;

Konseling genetik biasanya dibutuhkan di keluarga dimana FAP telah didiagnosis. Pengujian juga dapat membantu dalam diagnosis kasus garis batas pada keluarga yang diketahui diketahui pada p34.3 dan p32.1 (1p34.3-p32.1). Pengujian hanya dapat menunjukkan apakah seseorang rentan terhadap FAP atau mengesampingkannya (yaitu, apakah mereka mewarisi gen APC yang cacat) atau tidak. Tidak dapat menentukan kondisi pasien yang sebenarnya; ini hanya bisa ditemukan dengan pemeriksaan fisik langsung.

Begitu diagnosis FAP dibuat, surveilans kolonoskopi jarak dekat dengan polipektomi diperlukan. Tes pralahir mungkin terjadi jika mutasi penyebab penyakit diidentifikasi pada anggota keluarga yang terkena dampak; Namun, pengujian prenatal untuk gangguan onset orang dewasa biasanya jarang terjadi dan memerlukan konseling genetik yang cermat. Ultrasound abdomen dan tes darah yang mengevaluasi fungsi hati sering dilakukan untuk menyingkirkan metastasis ke hati.

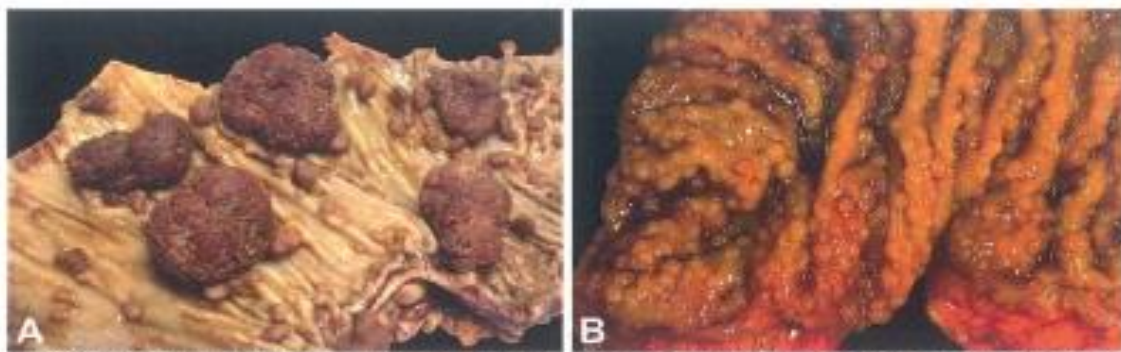


Fig. 8.28 Colectomy specimens from patients with familial adenomatous polyposis. A Multiple adenomas at different stages of development. B Numerous small early (sessile) adenomas.

Gambar 3. Spesimen Colectomy dari pasien Familial adenomatous polyposis.

PENANGANAN

Pengobatan untuk FAP tergantung pada genotipe. Sebagian besar individu dengan mutasi APC akan mengembangkan kanker usus besar pada usia 40 tahun, walaupun versi dilemahkan yang jarang umum biasanya bermanifestasi di kemudian hari (40-70). Dengan demikian, dalam banyak kasus, operasi profilaksis mungkin direkomendasikan sebelum usia 25 tahun, atau bila terdeteksi jika dipantau secara aktif. Ada beberapa pilihan bedah yang melibatkan pengangkatan kolon atau kolon dan rektum.

Rektum yang terlibat: rektum dan sebagian atau seluruh usus besar dikeluarkan. Pasien mungkin memerlukan ileostomi (stoma permanen dimana tinja masuk ke tas di perut) atau melakukan rekonstruksi kantong ileo-anal. Keputusan untuk menghilangkan rektum tergantung pada jumlah polip di rektum serta riwayat keluarga. Jika rektum memiliki sedikit polip, usus besar sebagian atau seluruhnya diangkat dan usus kecil (ileum) dapat dihubungkan langsung ke rektum sebagai gantinya (anastomosis ileorektal).

Rektum tidak terlibat: bagian polip yang mengekspresikan polip dapat diangkat dan ujungnya 'bergabung kembali' (partial colectomy), operasi yang memiliki waktu penyembuhan yang substansial, namun meninggalkan kualitas kehidupan yang sebagian besar utuh.

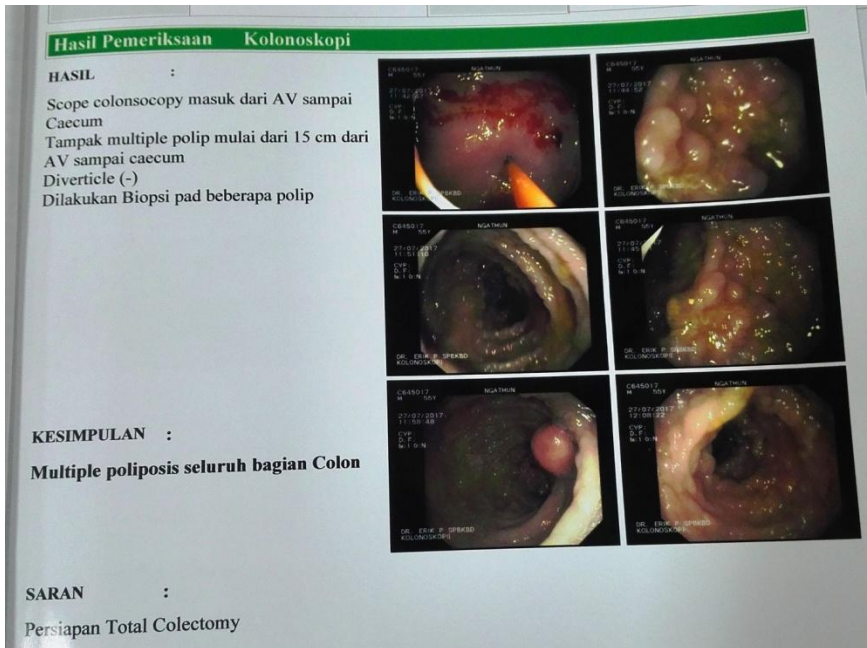
Kolektomi profilaksis ditunjukkan jika lebih dari seratus polip hadir, jika ada polip displastik berat, atau jika beberapa polip lebih besar dari 1 cm hadir. Pengobatan untuk dua bentuk FAP yang lebih ringan mungkin berbeda secara substansial dari varian yang lebih biasa, karena jumlah polip jauh lebih sedikit, sehingga memungkinkan lebih banyak pilihan. Berbagai obat sedang diteliti untuk memperlambat degenerasi ganas pada polip, yang paling menonjol adalah obat antiinflamasi non steroid (NSAID). NSAID telah terbukti menurunkan secara signifikan jumlah polip namun biasanya tidak mengubah manajemen karena masih banyak polip yang harus diikuti dan ditangani secara endoskopi.

PROGNOSIS

Sebelum mencapai stadium lanjut kanker kolorektal, polip dibatasi pada dinding bagian dalam dan ketebalan saluran usus dan tidak bermetastasis atau 'menyebarkan'. Jadi, FAP terdeteksi dan dikendalikan pada tahap pra-kanker atau bila ada polip kanker yang masih ada di dalam saluran pencernaan, operasi memiliki tingkat keberhasilan yang sangat tinggi untuk mencegah atau menghilangkan kanker, tanpa kekambuhan, karena lokasi yang menyebabkan kanker secara fisik dihapus di toto oleh operasi. Setelah operasi, jika dilakukan kolektomi parsial, surveilans kolonoskopi pada kolon yang tersisa diperlukan karena individu tersebut masih memiliki risiko terkena kanker usus besar. Namun, jika ini terjadi, akan menjadi insiden baru dari polip yang berkembang kembali di bagian usus yang tidak hilang setelah operasi, dan bukan kembalinya atau metastasis dari setiap kanker yang dikeluarkan oleh operasi semula.

LAPORAN KASUS :

Dilaporkan kasus seorang laki-laki , berusia 55 tahun dengan keluhan nyeri perut kanan atas pada bulan september 2017. Pasien memiliki riwayat pernah dirawat dengan keluhan yang sama pada 3 bulan sebelumnya yaitu pada bulan juli 2017 dengan diagnosis Polip inflamatory colon melalui tindakan biopsi rectum. Selanjutnya pasien dilakukan tindakan operasi laparatomi abdomen karena curiga terdapat tumor pada abdomen kanan atas dengan mengambil sebagian jaringan usus besar (colon asenden) dan diantar jaringan tersebut untuk pemeriksaan histopatologi.



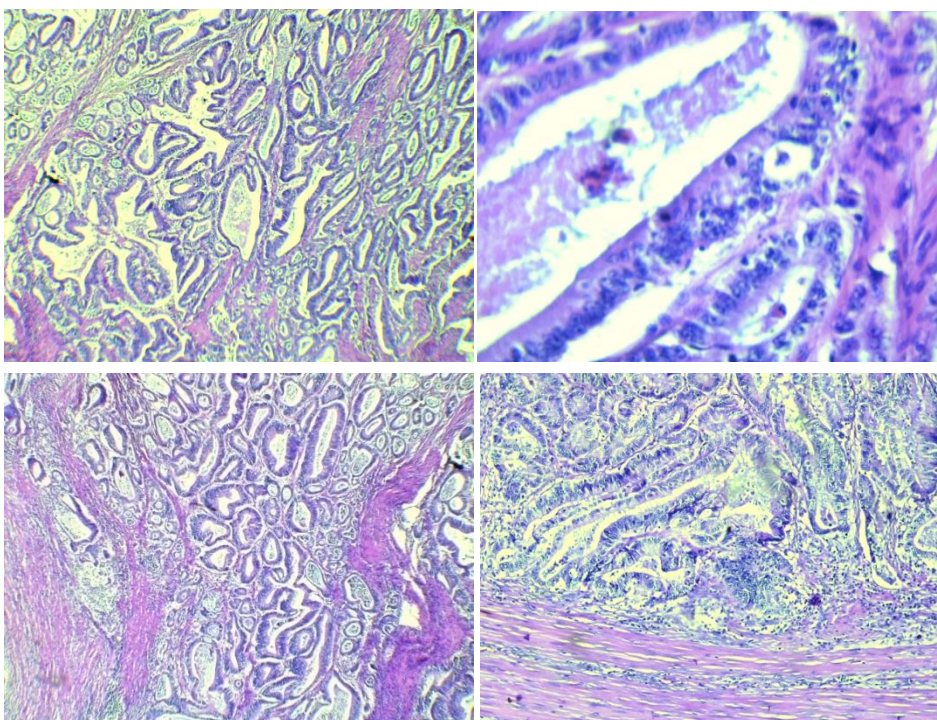
Gambar 4. Hasil pemeriksaan Kolonoskopi

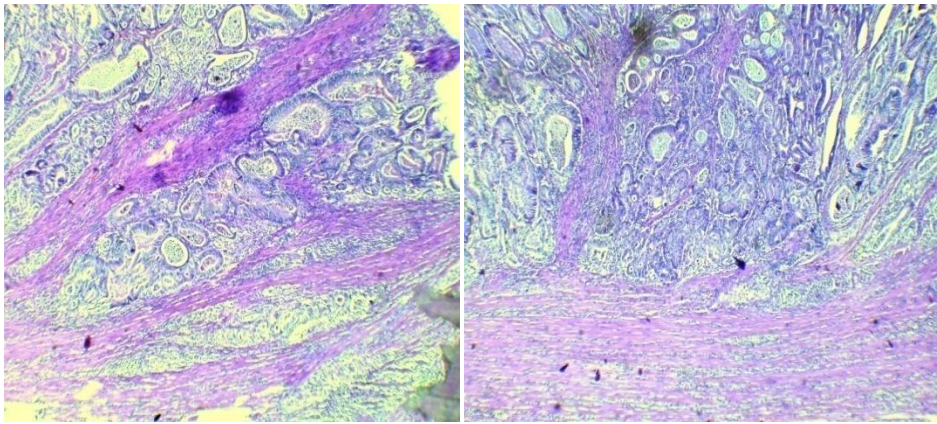
Makroskopis :

1 Potong jaringan usus yang sudah terbelah dengan ukuran panjang 65 cm, diameter ujung I sebesar 3 cm, diameter ujung II sebesar 2,5 cm. Pada permukaan mukosa tampak multipel polip kecil-kecil yang berjumlah lebih dari 100 buah polip dengan diameter 0,2 cm sampai 1,5 cm. Pada bagian lain dari usus terdapat penampang massa berwarna putih dengan ukuran diameter $\pm$ 5 cm, konsistensi padat kenyal yang berjarak $\pm$ 22 cm dari ujung I dan berjarak $\pm$ 38 cm dari ujung II. Ditemukan sebanyak 17 buah nodul dengan diameter 0.5 sampai 1 cm.

**Microscopy:****A. Massa**

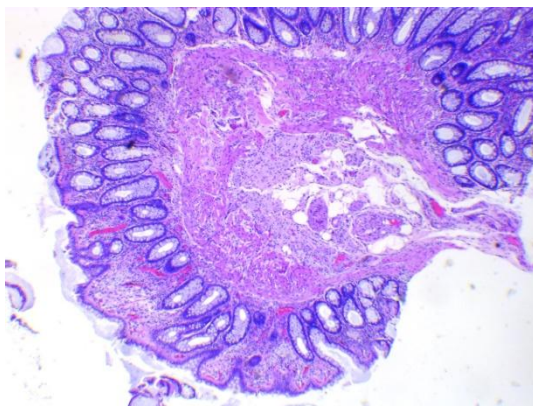
Potongan jaringan usus menunjukkan mukosa dilapis epitel kolumnar selapis bergoblet tumbuh polipoid disertai bagian proliferasi sel-sel epitel ganas bentuk bualat oval, pleomorfik, hiperkromatik, berkromatin kasar, nukleoli prominent, mitosis abnormal dapat ditemukan, tersusun padat, membentuk struktur kelenjar yang menginfiltrasi lamina propia, muscularis propia sampai serosa yang sembab hiperemis nekrosis bersebukan rada limfosit, histiosit dan leukosit PMN.





B. Batas sayatan usus Ujung I

Potongan jaringan usus menunjukkan mukosa dilapisi epitel kolumner selapis bergoblet tumbuh polpioid disertai proliferasi kelenjar-kelenjar bentuk tubular dilapisi epitel kuboid sampai kolumner dengan displasi sedang, lamina propia pada lapisan muskularis sampai serosa sembab bersebukan sel radang limfosit, histiosit dan leukosit PMN.



C. Batas sayatan usus Ujung II

Potongan jaringan usus menunjukkan mukosa dilapisi epitel kolumner selapis bergoblet dengan lamina propia. Lapisan muskularis sampai serosa sembab hiperemis, bersebukan sel radang limfosit dan histiosit. Tidak tampak tanda ganas

D. Nodul

Potongan jaringan menunjukkan 11 jaringan limfoid yang mengandung folikel-folikel limfoid hiperplasia dengan centrum germinativum dan sinus histiosit melebar dalam stroma jaringan limfoid sembab. Tidak tampak tanda ganas.

DISKUSI

Jika adenoma mulai berkembang menuju kanker usus besar, ini adalah perubahan paling awal tapi kanker awal ini belum memiliki kemampuan untuk menyebar ke bagian tubuh yang lain dan mungkin telah tertangkap tepat pada waktunya. Sementara adenoma dengan karsinoma intramucosal atau karsinoma in situ atau karsinoma pada lamina propria perlu disingkirkan sepenuhnya, itu bukan hal yang sama dengan apa yang biasanya disebut sebagai "kanker usus besar", karena tidak dapat menyebar. Saat kanker usus besar tumbuh dan menyebar melampaui lapisan dalam usus besar, disebut "adenokarsinoma invasif". Ini kemudian berpotensi menyebar ke tempat lain di tubuh.

Sekitar 5% sampai 10% orang yang menderita kanker kolorektal mewarisi cacat gen yang dapat menyebabkan sindrom kanker familial dan menyebabkan mereka terkena penyakit ini. Sindrom yang paling umum diwariskan terkait dengan kanker kolorektal adalah poliposis adenomatosa familial (FAP) dan kanker kolorektal non-poliposis hereditas (HNPCC). FAP disebabkan oleh perubahan gen APC yang diwariskan seseorang dari orang tuanya. Sekitar 1% dari semua kanker kolorektal disebabkan oleh FAP⁴.

Jenis FAP yang paling umum menyebabkan orang mengembangkan ratusan atau ribuan polip di usus besar dan rektum mereka, biasanya di usia remaja atau masa kanak-kanak mereka. Kanker biasanya berkembang pada satu atau lebih dari polip ini sejak usia 20 tahun. Pada usia 40, hampir semua orang dengan gangguan ini akan mengembangkan kanker usus besar jika usus besar tidak diangkat terlebih

dahulu untuk mencegahnya. Perubahan genetik telah diidentifikasi yang tampaknya mendorong pertumbuhan adenoma dan transformasi ganas mereka³.

polip kolorektal dan kanker kolorektal berkembang sebagai akibat mutasi genetik atau modifikasi kimia lainnya, yang menyebabkan inaktivasi atau promosi gen spesifik yang dikenal sebagai supresor tumor dan gen promotor tumor. The "Vogelgram" yang ditunjukkan di bawah ini, menggambarkan kejadian molekuler spesifik sebagai transisi polip menjadi kanker. Model genetik dari jalur kanker kolorektal ini diakibatkan oleh ketidakstabilan kromosom, dan memerinci beberapa mutasi titik paling umum yang terjadi pada gen penekan tumor kanker kolorektal, seperti APC, P53, juga K-ras, gen promotor tumor yang umum⁵.



Vogelgram yang menjelaskan perubahan molekuler pada berbagai gen yang menyebabkan kanker kolorektal berkembang dalam tahapan yang terdefinisi dengan baik di dalam sebuah sel individu.

Seperti yang digambarkan oleh Vogelgram, adenoma dianggap sebagai lesi prekursor pada CRC, jarang terjadi pada individu di bawah 49 (1,7-3,5%), namun menjadi lebih umum di kemudian hari. Pada usia 6, 7, dan 8 dekade, prevalensi adenoma diperkirakan terjadi pada tingkat 10%. Waktu tinggal adenoma awal untuk pematangannya menjadi adenoma lanjut telah diproyeksikan sekitar 2-5 tahun. Demikian pula, waktu tinggal adenoma lanjut telah diperkirakan pada 2-5 tahun, sebelum matang menjadi kanker awal [5].

KESIMPULAN:

Adenokarsinoma Kolorektal berkembang pada 100% pasien FAP yang tidak diobati, seringkali sebelum usia 30 dan hampir selalu pada usia 50 tahun.

REFERENSI

1. Winawer SJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329: 1977-1981.
2. O'Brien MJ. National Polyp Study Workgroup. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98: 371-379.
3. Liu HH. Prevalence of advanced colonic polyps in asymptomatic Chinese. World J Gastroenterol 2005;11: 4731-4734.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015, Atlanta, Ga: American Cancer society, 2015.
5. Johns Hopkins medicine colon cancer centre, From Polyp to Cancer, Baltimore, Maryland, 2017
6. Giardiello, F.M., Familial adenomatous polyposis, WHO Classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010
7. Goswami, M., Familial Adenomatous Polyposis with Synchronous invasive malignancy, a case study with review of literature, Int J Health Sci Res, 2017.