ДИФФУЗНЫЙ СЕМЕЙНЫЙ ПОЛИПОЗ У ДЕТЕЙ

Сичинава И. В.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

DIFFUSE FAMILY POLYPOSIS IN CHILDREN

Sichinava I. V.
First MSMU n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Для цитирования: Сичинава И. В. Диффузный семейный полипоз у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;149(1): 61–67.

For citation: Sichinava IV. Diffuse family polyposis in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;149(1): 61–67.

Резюме

Проведен анализ современных представлений об особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечения диффузного семейного полипоза. Диффузный семейный полипоз или системный аденоматозный полипоз (САП) относится к генетически обусловленным мультиопухолевым синдромам, которые представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте и рассматриваются как потенциально злокачественный многофокусный процесс. Описаны наиболее частые клинические проявления патологии и методы ее диагностики, охарактеризованы особенности проведения мониторинга данной категории пациентов. Рассмотрены методы лечения САП, при этом что все обнаруженные колоректальные полипы следует удалять. Методом выбора при этом является эндоскопическая полипэктомия, при их расположении не выше 5–7 см от края ануса — трансанальная резекция. Указана необходимость проведения ранней диагностики и лечения данной категории пациентов, при этом специалисты должны быть информированы о внекишечных доброкачественных и злокачественных проявлениях САП и ассоциациях между ними. Отмечено, что своевременно установленный диагноз наследственного синдрома у пациентов с САП с высоким риском неоплазии, а также проведение динамического наблюдения за ними, помогает распознать наличие злокачественной опухоли и обеспечивает возможность щадящего лечения на ранних этапах болезни.

Ключевые слова: диффузный семейный полипоз, аденоматозный полипоз, колоректальный рак, колоноскопия, аутосомно-доминантный тип наследования

Сичинава Ира Вениевна
Sichinava Ira V.
sichinava@mail.ru

Summary

It was performed the analysis of modern ideas about the features of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of diffuse family polyposis. Diffuse family polyposis or familial adenomatous polyposis (FAP) refers to genetically conditioned multi-tumor syndromes, which represent a separate group of diseases characterized by polyps in the gastrointestinal tract and are considered as potentially malignant multifocal process. The most frequent clinical manifestations of pathology and methods of its diagnostics are described, features of monitoring of this category of patients are characterized. The methods of treatment of FAP are considered, while all the revealed colloctal polyps should be removed. The method of choice in this case is endoscopic polypectomy, with their location no more than 5–7 cm from the edge of the anus — transansal resection. The need for early diagnosis and treatment of this category of patients is indicated, while specialists should be informed about extraintestinal benign and malignant manifestations of FAP and associations between them. It was noted that a timely diagnosis of hereditary syndrome in patients with high-risk FAP, as well as dynamic monitoring of them, helps to recognize the presence of a malignant tumor and provides the possibility of sparing treatment in the early stages of the disease.

Key words: diffuse family polyposis, adenomatous polyposis, colorectal cancer, colonoscopy, autosomal dominant type of inheritance

Введение

Диффузный семейный полипоз или системный аденоматозный полипоз (САП) относится к генетически обусловленным мультиопухолевым синдромам, которые представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для этих болезней характерен высокий риск развития рака, в частности, внекишечной локализации [1–3].

САП является аутосомно-доминантным заболеванием характеризующимся образованием сотен и тысячи аденом в толстой и прямой кишке, нередко и в тонкой кишке и желудке [4]. При гистологическом исследовании выявляется большое количество тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом в толстой кишке (ТК), с микроаденомами между ними. Наследственный характер САП подтвержден результатами генеалогических исследований. Если семейный характер заболевания не прослеживается в анамнезе, принято говорить о том, что истинный диффузный полипоз является наследственным заболеванием, который наследуется по принципу аутосомной доминанты, при этом степень пенентрации гена составляет до 80 % [3].

Диффузный полипоз ТК рассматривают как потенциально злокачественный многофокусный процесс [5, 6]. Эта патология включает следующие формы: аденопапилломатозный, кистозно-гранулирующий (ювенильный), гиперпластический (милиарный) и смешанный полипоз [2, 7]. В детском возрасте раковое превращение полипов практически не наблюдается, однако болезнь прогрессирует, что приводит к инвалидизации.

Ранней диагностике и планированию лечения данной категории пациентов способствует как знание внекишечных доброкачественных и злокачественных проявлений и ассоциаций между ними, так и установление генотип-фенотип корреляций у носителей мутаций в гене APC. Клиническое распознавание патологии необходимо как в связи с высоким риском малигнизации полипов (до 1 % колоректального рака), так и вследствие угрозы развития специфически ассоциированных внекишечных неоплазий, манифестирующих в разном возрасте у даной категории больных [1]. Кроме того, клиническое течение заболевания нередко сопровождается осложнениями, опасными для жизни – кровотечениями, инвагинацией или обструкцией кишечника [7].

Цель работы – анализ современных представлений об особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечения диффузного семейного полипоза.

В настоящее время известно, что заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, частота его составляет 1 на 10000 новорожденных [3, 8].

Установлено, что предрасположенность к САП вызывается герминальной мутацией в гене APC (Adenomatous Polyposis Coli), который идентифицирован на хромосоме 5q21 в 1991 г. [8, 9]. Ген APC является геном-супрессором, состоит из 15 экзонов, при этом 15-й экзон занимает три четверти кодирующего сиквенса). Данный кодирует протеин с молекулярной массой 311.8 kDa, являясь важнейшим регулятором в составе Wnt-сигнального пути. Ген APC также является частью протеинового комплекса и задействован в регуляции процессов фосфорилирования и деградации β-катенина. APC-протеин играет ключевую роль в адгезии эпителиальных клеток посредством связывания с Е-кадгерином и микротрубочками, регулирует пролиферацию клеток кишечных крипт, миграцию этих клеток, апоптоз и передачу внутриклеточного сигнала [10].

Мутации в гене APC представляют собой преимущественно трудно выявляемые большие делеции. Чаще всего герминальные мутации включают внутригенные инсерции, делеции, вызывающие сдвиг рамки считывания, точковые мутации, приводящие к преждевременному ограничению синтеза белка и функциональной инактивации APC-протеина. К настоящему времени известно более 900 подобных мутаций [11].

У больных со слабовыраженной формой САП в ряде случаев выявляют мутации в генах APC или MUTYH, при этом продукт последнего участвует в эксцизионной репарации ДНК, а биаллельные мутации на данном участке приводят к развитию САП [12]. При отсутствии наследственных нарушений в указанных генах одной из причин стоит рассматривают большую делецию, приводящую к утрате гена [3, 11].

Микроскопические полипы у носителей этих мутаций неидентичны, их рост характеризуется неодинаковой скоростью. Анализ ранних аденом (3 мм) у больных САП с установленными мутациями в гене APC свидетельствует о том, что для дальнейшего развития опухоли необходимы дополнительные совместные воздействия разных факторов среды, модифицирующих генов, приобретения мутаций в ряде других генов: K-Ras, TP53, делеции хромосом 18q и 1p, – все эти факторы влияют на различные функции генов, приводя к усилению хромосомной нестабильности [11, 13].

Охарактеризованы границы интервалов в гене APC при САП, при этом установлено, что более легкое течение заболевания объясняется сохранением экспрессии альтернативного сплайсингового транскрипта гена APC, не содержащего мутации, поскольку в его составе нет экзона 9 [14]. Следует отметить, что герминальные мутации у больных с САП и гепатобластомой в большинстве случаев локализуются в 5’ кодона 1230 или кодоне 1061, а при сочетанном поражении у одного из пациентов с САП, опухолью мозга и раком печени мутация в гене APC затрагивает тот же регион, как при гепатобластоме [15]. Показано, что риск развития рака щитовидной железы (РЩЖ) у этих пациентов обусловлен в значительной степени герминальной мутацией в 5’ конце экзона 15 гена APC, которая считается «горячей точкой» гена [16, 17].

Классическая клиническая картина САП подразделяется на тяжелую, умеренную тяжелую и слабовыраженную форму заболевания. Тяжелая форма болезни характеризуется диффузным полипозом с наличием от 2 до 5 тыс. полипов, их ранним появлением, поражением преимущественно левой половины ТК, а также быстрой малигнизацией полипов [12].

Для умеренной формы САП характерно наличие сотен и более аденоматозных полипов, локализующихся в дистальных отделах ТК.

Слабовыраженная форма САП (аттенуированная) характеризуется небольшим количеством (20–100) аденом, в большинстве случаев локализующихся в правой половине ТК, появляющихся в более позднем (старше 15 лет) возрасте. У 10 % носителей синдрома первых двух форм полипы выявляются в возрасте до 10 лет, к 20 годам аномальное разрастание тканей отмечается у таких пациентов в 95 % случаев. Семейный анамнез отягощен у большинства больных [18].

У детей нередко наблюдается ювенильный диффузный полипоз, для которого характерно преобладание крупных полипов на длинных ножках. Эти образования выявляются преимущественно в прямой и сигмовидной кишках и располагаются по одиночке и группами. Поверхность полипов обычно гладкая, консистенция плотная. Ювенильный полипоз представляет собой относительно редкий вариант заболевания, который начинается в раннем детском возрасте и проявляется в полной мере в возрасте 16–18 лет [19].

Больные предъявляют жалобы на периодические боли в животе. Боли эти умеренно выражены, отсутствует их четкая локализация. Из жалоб также отмечают постоянные обильные кровянистые выделения из заднего прохода при дефекации. Пациент теряет со стулом до 30–50 мл крови, развивается стойкая анемия. Для этой формы болезни характерно выпадение из заднего прохода полипозных масс во время дефекации и при натуживании [2].

Заболевание начинается в раннем возрасте, дети с этой патологией нередко отстают в физическом развитии, наблюдается диарея, ректальные кровотечения, боли в животе, похудание, анемия. С возрастом выраженность симптомов нарастает [9]. Болезнь может возникать в первые годы жизни, при этом пик заболеваемости приходится на возраст старше 10 лет [3].

При осмотре обращают внимание на бледность кожи и слизистых, похудание. При микроскопии в ювенильном полипе обнаруживаются кистозно-расширенные железы, выстланные цилиндрическим эпителием без признаков дисплазии. В хорошо развитой строме часты воспалительные инфильтраты [3].

Достаточно частым компонентом САП являются доброкачественные узлы в щитовидной железе, а также РЩЖ, отмечающиеся соответственно в 2–12 и 38–79 % случаев [20]. Гистологически – это, как правило, папиллярный рак, хотя в одной трети случаев он имеет крибриформную структуру, практически не встречающуюся в общей популяции (частота составляет не более 0,2 %) [17, 21]. РЩЖ отмечается у пациентов с САП, как правило в возрасте до 20 лет, для него характерен благоприятный прогноз [16].

Сочетание множественных аденом ТК с опухолью мозга известно как глиомаполипозный синдром (синдром Туркота), который рассматривается в качестве варианта САП [22]. Несмотря на высокий риск, эти опухоли у рассматриваемой категории больных отмечаются редко [17] У пациентов с САП может наблюдаться и косегрегация – совместное наследование двух признаков, проявляющееся сочетанием опухолей мозга и папиллярного РЩЖ [17, 22].

Клинический диагноз САП не представляет сложности, он подтверждается при проведении колоноскопии выявлением полипов у членов семей пациентов. Генетическое тестирование начинают с члена семьи – носителя синдрома, других родственников тестируют в случае идентификации мутации в гене APC у носителя [23, 24]. Риск наследования герминальной мутации потомками составляет 50 %, как и при любом другом аутосомно-доминантном заболевании. Герминальная мутация обнаруживается у 30–80 % пациентов с САП, а у 30 % она возникает de novo или в результате мозаицизма [25, 26].

При отсутствии мутации у обследуемого пациента с полипами (как в гене APC, так и в гене MUTYH) обследуют родственников первой степени родства. При обнаружении мутации всем родственникам, подозрительным на САП, проводится прямое тестирование ДНК [27].

Мониторинг данной категории пациентов включает ежегодное проведение колоноскопии с биопсией полипов с 10–12-летнего возраста до 35 лет. Для родственников пациентов с САП колоноскопию следует начинать с пубертатного возраста или ориентироваться на наличие таких проявлений, как диарея, боли в животе, кровь в стуле, метаболические расстройства (снижение уровней белка, холестерина, гипокалиемия), дисбактериоз [2, 25].

Если в кишечнике пациента полипов больше, чем можно удалить, рекомендуется выполнение колонэктомии с наложением илеоректального анастомоза и проведением последующего наблюдения за прямой кишкой, либо выполнение проктоколонэктомии с последующим илеоанальным анастомозом [13, 14].

Учитывая высокий риск развития гепатобластомы у детей, рекомендуется осуществлять анализ уровня α-фетопротеина и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в возрасте до 2 лет. Повторение таких исследований следует выполнять каждые полгода до 6 лет, в ряде случаев опасность заболевания сохраняется до 15-летнего возраста [27].

После 2 лет начинают проводить обследование головного мозга. При этом следует учитывать, что вышеперечисленные опухоли могут возникать еще до появления полипов в кишечнике. Указания на гепатобластому одного из членов семьи служит поводом для начала обследования пациента с 6-месячного возраста с ДНК-диагностикой на носительство мутаций в гене APC, ежегодного пальпаторного обследования ЩЖ, начиная с возраста 15 лет. Каждые 3 года выполняют УЗИ железы, с использованием при необходимости тонкоигольной биопсии [1, 20].

Ежегодное обследование ЩЖ рекомендуется в случаях наличия у пациента или членов его семьи признаком врожденной гипертрофии сетчатки глаза, а также в случаях, когда герминальная мутация в гене APC выявляется в кодонах 463–1387

[28]. Следует подчеркнуть, что генетическое тестирование позволяет обнаружить бессимптомных родственников первой степени родства пациентов с САП. Родственники больных, у которых при генетическом тестировании не выявляется мутация гена APC, не должны подвергаться ежегодному эндоскопическому скринингу: риск развития колоректального рака у них равен таковому в популяции [5]. Колоноскопия у этих людей должна выполняться, как и у лиц с популяционным риском. Кожные фибромы и эпидермоидные кисты, липомы, множественные остеомы костей лица, чаще нижней челюсти, аномалии роста зубов, ювенильные назофарингеальные ангиофибромы не нуждаются в активном лечении.

В настоящее время одним из широко применяемых, общедоступных методов диагностики опухолевых заболеваний является неинвазивный метод – оценка кала на скрытую кровь (гемоккульт-тест) [29]. К недостаткам теста следует отнести высокую частоту ложноотрицательных результатов теста при наличии рака (до 50–70 %). Исследование малоинформативно при наличии полипов размером менее 2 см, а также в случае локализации образований в правой половине ободочной кишки [18]. Диагностическое значение имеет и пальцевое исследование прямой кишки, при котором удается изучить участок кишки до 10 см от края заднего прохода. Метод дает возможность оценить форму, подвижность, консистенцию, наличие ножки полипа.

Важным методом диагностики ворсинчатых опухолей является ректороманоскопия, которая более информативна и позволяет обнаружить большую часть полипов ТК, поскольку более чем в 50 % случаев они локализуется в прямой и сигмовидной кишках, на расстоянии 25–30 см от края заднего прохода.

Имеет клиническое значение и такой метод, как ирригоскопия, применение который дает возможность диагностировать большинство полипов более 1 см в диаметре Использование ряда приемов при ирригоскопии (двойного контрастирования, нетугого заполнения) позволяет уточнить распространение опухоли, ее операбельность и наличие осложнений [30].

При колоноскопии визуально оценивают состояние слизистой оболочки ТК, а также выполняют ряд лечебных манипуляций: удаление доброкачественных опухолей, остановку кровотечения, извлечение инородных тел, реканализацию стеноза кишки [31, 32].

Переходя к рассмотрению методов лечения, отметим, что консервативная терапия САП не проводится, лечение этой патологии только хирургическое. Все обнаруженные колоректальные полипы следует удалять, исключением является только выявление одиночных полипов, диаметр которых не превышает 0,5 см. В таких случаях возможна выжидательная тактика с выполнением повторной эндоскопии.

В настоящее время методом выбора при лечении одиночных полипов ТК является эндоскопическая полипэктомия, при их расположении не выше 5–7 см от края ануса выполняется трансанальная резекция [7].

На начальных этапах, когда поражены только дистальные отделы толстого кишечника в отсутствие признаков малигнизации, может быть выполнена резекция сигмовидной и прямой кишки (проктосигмоидэктомия) с сохранением сфинктера. Если диффузный полипоз распространяется на проксимальные отделы ТК, но не переходит в злокачественную форму, показаны следующие операции: колэктомия и создание илеоректального анастомоза, субтотальная колэктомия или гемиколэктомия с асцендоректальным анастомозом, субтотальная гемиколэктомия с брюшноанальной резекцией прямой кишки и подведением к анусу участка восходящей ТК.

Операции выполняются с сохранением анального сфинктера, что позволяет больному с САП вести относительно активный образ жизни. При выявлении раковой опухоли необходимо осуществление тотальной колэктомии без сохранения сфинктера и с выведением на переднюю стенку живота илеостомы.

Прогноз заболевания неблагоприятный – у всех пациентов с диффузным полипозом со временем выявляют рак. Несмотря на то, что причины диффузного полипоза изучены довольно хорошо, действенной профилактики заболевания на сегодняшний день нет. В обязательном порядке обследуют всех родственников больного, в том числе детей в возрасте 10–12 лет. Генетики рекомендуют начинать обследование членов семьи больного с молекулярно-генетического анализа для выявления специфических мутаций в геноме [12].

В ряде исследований авторами приведены результаты многолетнего опыта диагностики и лечения больных САП. Так, в работе Cohen S. et al. (2014) выполнено обобщение 11-летнего опыта лечения больных САП в трех израильских медицинских центрах. Проанализированы медицинские данные 50 детей с полипозными синдромами в возрасте до 18 лет и их семей с диагнозом САП в 1999–2010 гг., проанализированы клинические проявления заболевания, генетический профиль пациентов, особенности их наблюдения и лечения. Отмечено, что наиболее частым синдромом был семейный аденоматозный полипоз (САП) у 33 детей (66 %), из которых у 25 больных (75,7 %) была выявлена соответствующая мутация. Средний возраст обследуемых составил 10,6±3,9 года (от 4 до 17 лет). Большинство детей были обследованы на основании данных семейного анамнеза синдрома полипоза (42 ребенка, 84 %). У 32 детей с САП наиболее частыми жалобами были ректальное кровотечение (42 %), боли в животе (22 %), признаки инвагинации (10 %) и диарея (4 %). Всем пациентам была выполнена колоноскопия и эндоскопия верхних отделов ЖКТ, 13 детям была произведена операция – резекция ТК (39 %). Рак толстой кишки был выявлен у одного 12-летнего пациента с САП [33].

В работе Knedy R. D. et al. (2014) был проанализирован опыт диагностики и лечения САП в течение 24 лет. Были изучены данные 163 пациентов с САП в возрасте до 20 лет. Диагностика проводилась с помощью колоноскопии (69 %), а также по данным генетического скрининга (25 %), средний возраст постановки диагноза составил 12,5 лет.

У большинства детей (58 %) не было отмечено каких-либо симптомов заболевания, при этом диагноз был поставлен на основании данных семейного анамнеза. Ректальное кровотечение было наиболее распространенным симптомом заболевания, оно отмечалось в 37 % случаев. Средний возраст выявления полипов составил 13,4 лет года, при этом у 60 % обследуемых было выявлено более 50 полипов. Рак был обнаружен в 1 случае при колоноскопической биопсии и в 5 случаях при колонэктомии.

Семейный анамнез САП был выявлен в 85 % случаев. 53 % пациентов прошли генетическое тестирование, которое подтвердило наличие мутации APC у 88 % больных. Экстракишечные проявления заболевания включали врожденную гипертрофию эпителия сетчатки (у 11,3 % больных), десмоиды (10,6 %), остеомы (6,7 %), эпидермальные кисты (5,5 %), папиллярный рак ЩЖ (3,1 %), опухоль печени (гепатобластому) (2,5 %). Авторами отмечено 6 летальных исходов от САП [34].

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что своевременно установленный диагноз наследственного синдрома у пациентов с САП с высоким риском неоплазии, а также проведение динамического наблюдения за ними, помогает распознать наличие злокачественной опухоли и обеспечивает возможность щадящего лечения на ранних этапах болезни. Для установления или верификации диагноза, оценки риска возникновения рака, радикального лечения и лучшего прогноза для таких пациентов необходим мультидисциплинарный подход педиатров, проктологов, онкологов, патологоанатомов, генетиков и молекулярных биологов в рамках исследований, позволяющих расширить существующие представления о природе САП, усовершенствовать алгоритмы диагностики и ведения данного контингента пациентов.

Литература

1. *Казубская Т. П., Белев Н. Ф., Козлова В. М. и др.* Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // Онкопедиатрия. – 2015. – № 2 (4). – С. 384–395.
2. *Лаптева Е. А., Козлова И. В., Мялина Ю. Н., Пахомова А. Л.* Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 9 (2). – С. 252–259.
3. *Latchford A. R., Neale K., Phillips R. K., Clark S. K.* Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome // Dis. Colon. Rectum. – 2012. – Vol. 55. – P. 1038–1043.
4. *Sieber O. M., Tomlinson I. P., Lamlum H.* The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor-genetics, function and disease // Mol. Med. Today. – 2000. – Vol. 6(12). – P. 462–469.
5. *Jasperson K. W., Tuohy T. M., Neklason D. W., Burt R. W.* Hereditary and Familial Colon. Cancer // Gastroenterol. – 2010. – Vol.138 (6). – P. 2044–2058.
6. *Gatalica Z., Torlakovic E.* Pathology of the hereditary colorectal carcinoma // Fam. Cancer. – 2008. – № ;7(1). – С. 15–26.
7. *Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л., Белоусова Е. А.* Колопроктология: рук-во для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 368 с.
8. *Levine J. S., Ahnen D. J.* Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355 (24). – P. 2551–2557.
9. *Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // Cell. – 1991. – Vol. 66. – P. 589–600.
10. *Lowichik A., Jackson W. D., Coffin C. M.* Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features // Pediatr. Dev. Pathol. – 2003. – Vol. 6 (5). – P. 371–391.
11. *Nugent K. P., Phillips R. K., Hodgson S. V. et al.* Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis // Gut. – 1994. – Vol. 35. – P. 1622–1623.
12. *Barnard J.* Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol.48 (Suppl.2). – P. 75–78.
13. *Pang C. P., Keung J. W., Tang N. L. et al.* Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and APC mutations in two Chinese families with familial adenomatous polyposis // Eye (Lond). – 2000. – Vol.14 (1). – P. 18–22.
14. *Soravia C., Berk T., Madlensky L. et al.* Genotype – phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli // Am.J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 1290–301.
15. *Kashfi S. M., Golmohammadi M., Behboudi Farahbakhsh F. et al.* Novel Missense Mutation at Codon 2774 (C.8321 G>A) p.S2774N of APC Gene in a Denovo Case of Familial Adenomatous Polyposis // Arch. Iran Med. – 2015. – Vol. 18 (7). – P. 446–449.
16. *Balmana J., Balaguer F., Cervantes A., Arnold D.* ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 6. – P. 73–80.
17. *Cetta F., Montalto G., Gori M. et al.* Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol.85 (1). – P. 286–292.
18. *Wood L. D., Salaria S. N., Cruise M. W. et al.* Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms // Am.J. Surg. Pathol. – 2014. – Vol.38 (3). – P. 389–393.
19. *Brosens L. A., van Hattem W. A., Jansen M. et al.* Gastrointestinal polyposis syndromes // Curr. Mol. Med. – 2007. – Vol.7(1). – P. 29–46.
20. *Jarrar A. M., Milas M., Mitchell J. et al.* Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis // Ann. Surg. – 2011. – Vol.253 (3). – P. 515–551.
21. *Baretton G. B., Autschbach F., Baldus S. et al.* Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of

the German Society of Pathology» //Pathologe. – 2011. – Vol.32 (1). – P. 76–82.
22. *Attard T. M., Giglio P., Koppula S. et al.* Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis // Cancer. – 2007. – № 109 (4). – C. 761–766.
23. *Cetta F., Olschwang S., Petracci M. et al.* Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22 (12). – P. 1231–1236.
24. *Dunlop MG.* Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome // Gut. – 2002. – Vol. 51 (Suppl. 5). – P. 21–27.
25. *Half E., Bercovich D., Rozen P.* Familial adenomatous polyposis // Orphanet. J. Rare Dis. – 2009. – Oct 12;4:22.
26. *Aust D. E., Baretton G. B.* Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria // Virchows Archiv. – 2010. – Vol. 457 (3). – P. 291–297.
27. *Haji A., Ryan S., Bjarnason I., Papagrigoriadis S.* High frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps // Colorectal. Disease. – 2013. – Vol.15 (3). – P. 304–308.
28. *Cruz-Correa M., Perez-Mayoral J., Dutil J. et al.* Polyposis syndromes: pediatric implications // Hered Cancer Clin Pract. – 2017. – Jan 21;15:3.
29. *Hyer W.* Polyposis syndromes: pediatric implications // Gastrointest. Endosc. Clin. N Am. – 2001. – Vol.11 (4). – P. 659–682.
30. *Осадчук М. А., Козлова И. В.* Болезни тонкой и толстой кишки. – Саратов: Изд-во Сарат. мед. ин-та, 1998. – 192 с.
31. *Парфенов А. И.* На пути к снижению распространенности колоректального рака в Москве: от пилотного исследования к скринингу // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 3–5.
32. *Puli S. R., Kakugawa Y., Gotoda T. et al.* Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection // World J Gastroenterol.. – 2009. – Vol.15(34). – P. 4273–4277.
33. *Cohen S., Gorodnichenco A., Weiss B. et al.* Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.26 (9). – P. 972–977.
34. *Knedy R. D., Potter D. D., Moir C. R., El-Youssef M.* The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes // J. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 49 (1). -P.82–86.

Reference

1. *Kazubskaya T. P., Belev N. F., Kozlova V. M. i dr.* Nasledstvennye sindromy, assotsiirovannye s polipami i razvitiem zlokachestvennykh opukholei u detei. Onkopediatriya. 2015;2(4):384–395.
2. *Lapteva E. A., Kozlova I. V., Myalina Yu.N., Pakhomova A. L.* Polipy tolstoi kishki: epidemiologiya, faktory riska, kriterii diagnostiki, taktiki vedeniya (obzor). Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2013;9(2):252–259.
3. *Latchford A. R., Neale K., Phillips R. K., Clark S. K.* Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. Dis. Colon. Rectum. 2012;55:1038–1043.
4. *Sieber O. M., Tomlinson I. P., Lamlum H.* The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor-genetics, function and disease. Mol. Med. Today. 2000;6(12):462–469.
5. *Jasperson K. W., Tuohy T. M., Neklason D. W., Burt R. W.* Hereditary and Familial Colon. Cancer. Gastroenterol. 2010;138(6):2044–2058.
6. *Gatalica Z., Torlakovic E.* Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. Fam. Cancer. 2008;7(1):15–26.
7. *Rivkin V. L., Kapuller L. L., Belousova E. A.* Koloproktologiya: ruk-vo dlya vrachei.– Moscow, GEOTAR-Media, 2011. 368 p.
8. *Levine J. S., Ahnen D. J.* Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. N. Engl. J. Med. 2006;355(24):2551–2557.
9. *Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell. 1991;66:589–600.
10. *Lowichik A., Jackson W. D., Coffin C. M.* Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features. Pediatr. Dev. Pathol. 2003;6(5):371–391.
11. *Nugent K. P., Phillips R. K., Hodgson S. V. et al.* Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. Gut. 1994;35:1622–1623.
12. *Barnard J.* Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009;48(Suppl.2):75–78.
13. *Pang C. P., Keung J. W., Tang N. L. et al.* Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and APC mutations in two Chinese families with familial adenomatous polyposis. Eye (Lond). 2000;14(1):18–22.
14. *Soravia C., Berk T., Madlensky L. et al.* Genotype – phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. Am. J. Hum. Genet. 1998;62:1290–301.
15. *Kashfi S. M., Golmohammadi M., Behboudi Farahbakhsh F. et al.* Novel Missense Mutation at Codon 2774 (C.8321 G>A) p.S2774N of APC Gene in a Denovo Case of Familial Adenomatous Polyposis. Arch. Iran Med. 2015;18(7):446–449.
16. *Balmana J., Balaguer F., Cervantes A., Arnold D.* ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2013;24(Suppl. 6):73–80.
17. *Cetta F., Montalto G., Gori M. et al.* Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85(1):286–292.
18. *Wood L. D., Salaria S. N., Cruise M. W. et al.* Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms. Am. J. Surg. Pathol. 2014;38(3):389–393.
19. *Brosens L. A., van Hattem W. A., Jansen M. et al.* Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr. Mol. Med. 2007:7(1):29–46.
20. *Jarrar A. M., Milas M., Mitchell J. et al.* Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Ann. Surg. 2011;253(3):515–551.
21. *Baretton G. B., Autschbach F., Baldus S. et al.* Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of the German Society of Pathology». Pathologe. 2011;32(1):76–82.

22. *Attard T. M., Giglio P., Koppula S. et al.* Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. Cancer. 2007;109(4):761–766.
23. *Cetta F., Olschwang S., Petracci M. et al.* Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. World J. Surg. 1998;22(12):1231–1236.
24. *Dunlop M. G.* Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 2002;51(Suppl. 5):21–27.
25. *Half E., Bercovich D., Rozen P.* Familial adenomatous polyposis. Orphanet. Journal of Rare Diseases. 2009;10(12):4–22. https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750–1172–4–22
26. *Aust D. E., Baretton G. B.* Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria. Virchows Archiv. 2010;457(3):291–297.
27. *Haji A., Ryan S., Bjarnason I., Papagrigoriadis S.* High frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps. Colorectal. Disease. 2013;15(3):304–308.
28. *Cruz-Correa M., Perez-Mayoral J., Dutil J. et al.* Polyposis syndromes: pediatric implications. Hered Cancer Clin Pract. 2017; Jan 21;15:3.
29. *Hyer W.* Polyposis syndromes: pediatric implications. Gastrointest. Endosc. Clin. N Am. 2001;11(4):659–682.
30. *Osadchuk M. A., Kozlova I. V.* Bolezni tonkoi i tolstoi kishki. Saratov: Izd-vo Sarat. med. in-ta. 1998. 192 p.
31. *Parfenov A. I.* Na puti k snizheniyu rasprostranennosti kolorektal'nogo raka v Moskve: ot pilotnogo issledovaniya k skriningu. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experinental and Clinical Gastroenterology Journal. 2011;3:3–5.
32. *Puli S. R., Kakugawa Y., Gotoda T. et al.* Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection. World J Gastroenterol. 2009. 15(34):4273–4277.
33. *Cohen S., Gorodnichenco A., Weiss B. et al.* Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014;26(9):972–977.
34. *Knedy R. D., Potter D. D., Moir C. R., El-Youssef M.* The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. J. Pediatr. Surg. 2014;49(1):82–86.