

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109>



Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей

Хабибуллина Л.Р.¹, Разумовский А.Ю.², Щербакова О.В.¹

¹Российская детская клиническая больница (Ленинский пр-т, д. 117, г. Москва, 119571, Россия)

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

РЕЗЮМЕ

Аденоматозный полипозный синдром (АПС) — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патогенным вариантом гена APC, характеризующееся развитием аденом толстой кишки и колоректального рака, в том числе и у детей. Дискуссионным остается вопрос о сроках и показаниях к хирургическому лечению АПС в детском возрасте.

ЦЕЛЬ: выявить предикторы операции при АПС у пациентов детского возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». Проанализированы результаты лечения 50 детей с АПС, находившихся в хирургическом отделении Российской детской клинической больницы в период с января 2000 по апрель 2023 гг. Сформированы две группы: пациенты, которым проведено радикальное хирургическое лечение АПС в возрасте до 18 лет (группа случая), и пациенты, которым оперативное вмешательство в этом возрасте не проведено (контрольная группа). Проанализированы такие потенциальные предикторы, как возраст дебюта заболевания, клиническая картина, характеристика аденом, наличие анемии и семейного анамнеза, сопутствующий полипоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в группе оперированных пациентов доля больных с количеством аденом более 100 оказалась выше (23 (88%) против 11 (45%) ($p = 0,002$)). Выявлено, что количество аденом более 100 на момент первой колоноскопии (ОШ 12 (95% ДИ (3–80), $p = 0,02$) и наличие кишечного кровотечения (ОШ 5,8 (95% ДИ 1–35, $p = 0,03$) являются независимыми предикторами колпроктэктомии в детском возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: количество аденом более 100 и кишечное кровотечение являются независимыми предикторами колпроктэктомии в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденоматозный полипозный синдром, колпроктэктомия, дети, ген APC

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хабибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., Щербакова О.В. Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей. Колопроктология. 2023; т. 22, № 3, с. 104–109. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109>

Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study

Linara R. Khabibullina¹, Alexander Yu. Razumovsky², Olga V. Shcherbakova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital (Leninsky Ave., 117, Moscow, 119571, Russia)

²Pirogov Russian National Research Medical University, (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia)

ABSTRACT

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease caused by the APC gene mutation, characterized by colon adenomas and colorectal cancer, including in children. The issue of timing and indications for surgical treatment of FAP in childhood remains debatable.

AIM: to identify predictors of surgery for FAP in pediatric patients.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective case-control study included 50 children with FAP from January 2000 to April 2023 were analyzed. Two groups were formed: patients who underwent surgery of FAP under the age of 18 (case), and patients who did not undergo surgery at this age (control). We analyzed potential predictors: the age of manifestation, the clinical, the characteristics of adenomas, the anemia and family history, polyposis of the upper gastrointestinal tract.

RESULTS: in the surgical group, the proportion of patients with more than 100 adenomas was higher (23 (88%) versus 11 (45%) ($p = 0.002$)). It was revealed that the number of adenomas was more than 100 at the time of the first colonoscopy (OR 12 (95% CI (3–80), $p = 0.02$) and the presence of colon bleeding (OR 5.8 (95% CI 1–35, $p = 0.03$) are independent predictors of proctocolectomy in children.

CONCLUSION: the number of adenomas over 100 and colon bleeding are independent predictors of proctocolectomy in childhood.

KEYWORDS: familial adenomatous polyposis, colectomy, children, ARS gene

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Khabibullina L.R., Razumovsky A.Yu., Shcherbakova O.V. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study. *Koloproktologia*. 2023;22(3):104–109. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Хабибуллина Линара Радиковна, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия; тел.: +7 (937) 998-21-31; e-mail: habibull.lin@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khabibullina L.R., Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russia; phone: +7 (937) 998-21-31; e-mail: habibull.lin@yandex.ru

Дата поступления — 16.05.2023

Received — 16.05.2023

После доработки — 09.06.2023

Revised — 09.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Аденоматозный полипозный синдром (АПС) — ауто-сомно-доминантное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся развитием аденом толстой кишки и колоректального рака в возрасте, как правило, старше 18 лет при отсутствии радикального хирургического вмешательства [1,2]. АПС является второй по частоте причиной колоректального рака среди наследственных полипозных синдромов [3]. Распространенность заболевания составляет 1–3 случая на 10000, с одинаковым поражением обоих полов [4]. Заболевание вызвано различными патогенными вариантами гена *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) — супрессора опухоли, подавляющего посредством кодируемого белка передачу сигналов по сигнальному пути Wnt [5,6]. Треть патогенных вариантов гена *APC* обнаружена в его центральном регионе на участке между 1250 по 1464 кодоном и вызывает, по мнению некоторых авторов, тяжелый фенотип АПС с ранним дебютом заболевания, ранней малигнизацией и большим количеством (сотни и тысячи) аденом в толстой кишке [7,8].

Лечение АПС сводится к удалению толстой кишки. Вместе с тем, дискуссионным остается вопрос о сроках и показаниях к хирургическому лечению в детском возрасте. С одной стороны, АПС не увеличивает риск более раннего развития колоректального рака из аденомы, притом, что аденокарцинома толстой кишки в возрасте до 18 лет — относительно редкое событие [4,9,10]. Поэтому некоторые специалисты, в том числе и в нашей стране, убеждены в необходимости поиска более аргументированных показаний к колпроктэктомии у детей и проведении операции в более старшем возрасте [11]. Другие считают необходимым проведение операции сразу после верификации диагноза АПС, так как малигнизация аденоматозных полипов развивается в 100% случаев, а значит это лишь вопрос времени [12]. Неопределенность в тактике ведения и хирургического лечения детей с АПС сподвигло нас проанализировать собственный

опыт лечения пациентов с целью выявления предикторов, которые связаны с хирургическим лечением детей с аденоматозным полипозным синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено наблюдательное ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». В исследование включено 50 пациентов с АПС, наблюдавшихся в Российской детской клинической больнице с января 2000 по апрель 2023 года. Критериями включения являлись возраст пациента до 18 лет, наличие аденом толстой кишки (по данным гистологического заключения) и/или подтвержденного патогенного варианта в гене *APC*. В исследование не включены пациенты с другими полипозными синдромами (синдром ювенильного полипоза, синдром Пейтца–Егерса). Данные о пациентах (клинико-демографические характеристики больных, фото- и видеоматериалы инструментальных исследований, протоколы патоморфологических исследований) получены из историй болезни (бумажной, электронной) архива отделения. После получения всей информации выполнен анализ данных. В качестве потенциальных предикторов хирургического лечения детей с АПС выделены следующие факторы: пол, возраст на момент манифестации заболевания, семейный анамнез АПС (наличие родителя с АПС), клиническая картина (кишечное кровотечение), наличие наследственных синдромов, а также полипоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудка и двенадцатиперстной кишки), а также характеристики аденом (их количество, размер и степень дисплазии на момент первой колоноскопии (при первичном обращении пациентов). Подсчет аденом производился на одну гастрю. Размер полипов оценивал врач-эндоскопист, сопоставляя аденомы с 5-миллиметровыми эндоскопическими биопсийными щипцами. Информация о степени дисплазии (высокая и низкая степень) получена из протоколов патоморфологических исследований.

Таблица 1. Сравнительная характеристика оперированных и неоперированных детей с АПС
Table 1. Comparative characteristics of operated children and non-operated children with FAP

Показатели	Дети с АПС		p
	Оперированные (n = 26)	Неоперированные (n = 24)	
Пол (женский), абс. (%)	12 (46)	12 (50)	0,785
Возраст дебюта АПС, годы	13,5 (8,5; 15)	14 (9,5; 14,5)	0,665
Возраст первой колоноскопии, годы	15 (11; 16)	14 (11; 15)	0,553
Семейный анамнез АПС*, абс. (%)	21 (81)	19 (79)	0,887
Кишечное кровотечение, абс. (%)	17 (65)	10 (41)	0,162
Максимальный размер полипов**, мм	5,5 (4; 8,2)	5 (4; 8,5)	0,706
Количество полипов более 100 **, абс. (%)	23 (88)	11 (46)	0,002
Высокая степень дисплазии**, абс. (%)	3 (11)	2 (8)	> 0,999
Полипоз желудка**, абс. (%)	8 (42)	6 (28)	0,509
Полипоз ДПК**, абс. (%)	1 (5)	2 (9)	> 0,999
Наличие наследственных синдромов, абс (%)	3 (11)	4 (16)	0,697
Проведение полипэктомий в анамнезе, абс (%)	6 (23)	10 (42)	0,128

Примечание: АПС — аденоматозный полипозный синдром, ДПК — двенадцатиперстная кишка. * Наличие родителя с АПС. ** На момент установления диагноза АПС

Статистические методы

Анализ данных проведён с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism, версия 9.3.1 (GraphPad Software, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля), учитывая неправильное распределение переменных. По количественным показателям группы сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни, по категориальным — точного критерия Фишера или χ^2 . Различия групп признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистические связи потенциальных предикторов с целевым исходом (оперативное вмешательство) анализировали с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа. В многофакторный анализ включали показатели, ассоциированные (при $p < 0,1$) с целевым исходом по результатам однофакторного анализа. Связь потенциальных предикторов с изучаемым исходом описывали с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для проверки диагностической ценности многофакторной регрессионной модели вычисляли площадь под кривой (area under curve, AUC), отношение правдоподобия и теста Хосмера–Лемешова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы истории болезни 50 пациентов с АПС. Из числа больных, соответствующих критериям отбора, были сформированы две группы: пациенты, которым проведено радикальное хирургическое лечение АПС (колэктомия, колпрокэктомия) в возрасте до 18 лет (группа случая), и пациенты, которым оперативное вмешательство в этом возрасте не

проведено (контрольная группа). Хирургическое лечение АПС выполнено в объеме колпрокэктомии с одномоментным формированием J-резервуара из подвздошной кишки и формированием резервуаро-анального анастомоза, превентивной илеостомией с последующим закрытием илеостомы и восстановлением анальной континенции — у 19 (73%) пациентов, и в объеме колэктомии с мукозэктомией с формированием илеоректального анастомоза — у 7 (27%) пациентов. Медиана возраста на момент операции составила 16 (14; 17) лет.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что оперированные и неоперированные пациенты с АПС были сопоставимы по полу, возрасту на момент дебюта заболевания, наличию семейного анамнеза АПС, наследственных синдромов, а также по размеру и степени дисплазии полипов. Так же не выявлено различия в группах в сопутствующем полипозе верхних отделов ЖКТ (желудка, ДПК) и в количестве проведённых в анамнезе эндоскопических полипэктомий. В группе оперированных пациентов доля больных с количеством аденом более 100 оказалась выше (23 (88%) против 11 (45%) ($p = 0,002$)). Кишечное кровотечение чаще встречалось в группе оперированных пациентов у 17 (65%) пациентов, чем во 2 группе 10 (41%), однако статистической значимости в параметре достичь не удалось ($p = 0,1$) (Табл. 1).

При проведении однофакторного анализа, выявлено, что предиктор «количество аденом более 100» статистически значимо ассоциирован с проведением хирургического вмешательства в детском возрасте ОШ 9,06 (95% ДИ 2–33) (Табл. 2).

Предикторы со значением $p < 0,1$, такие как количество аденом более 100, наличие кишечного кровотечения и наличие полипэктомий в анамнезе включены в многофакторный регрессионный анализ. Выявлено,

Таблица 2. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов оперативного вмешательства
Table 2. Univariate and multivariate analysis of risk factors for surgery

Показатели	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ), <i>p</i>	Многофакторный анализ ОШ (95% ДИ), <i>p</i>
Количество аденом при первой колоноскопии > 100	9 (2–33)	12,38 (3–80)
Наличие кишечного кровотечения	2,6 (0,8–7,7)	5,8 (1–35)
Проведение эндоскопический полиэктомий в анамнезе	0,39 (0,1–1,2)	0,2 (0,03–1,1)

что вероятность оперативного вмешательства у пациентов с количеством аденом более 100 на момент первой ФКС (ОШ 12,38 (95% ДИ (3–80), $p = 0,02$) и наличие кишечного кровотечения (ОШ 5,8 (95% ДИ 1–35, $p = 0,03$), являются независимыми предикторами колпроктэктомии в детском возрасте (Табл. 2). Проведено определение диагностической ценности регрессионной модели. Площадь под кривой составила 0,82 (95% ДИ 0,7–0,94), предсказательная ценность положительного результата — 74%, предсказательная ценность отрицательного результата — 83%, отношение правдоподобия — 18,5 ($p = 0,0004$), тест Хосмера–Лемешова — 5,1 ($p = 0,5$), что статистически значимо подтверждает прогностическую ценность полученной модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетной задачей в лечении пациентов с АПС является профилактика КРР, и, безусловно, соблюдение баланса между проводимым лечением, его радикальностью и качеством жизни пациентов.

Показаниями к оперативному вмешательству при АПС у взрослых предлагается считать увеличение числа аденом в динамике, размер аденом > 6 мм в диаметре, а так же развитие аденокарциномы [13,14]. Согласно руководству ESPGAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) оперативное вмешательство при АПС у детей следует проводить при наличии большого количества аденом > 10 мм в диаметре, или > 500 полипов > 2 мм в диаметре, или при так называемом «ковровом покрытии» толстой кишки аденомами. При этом уточняется, что это слабые рекомендации с низким качеством доказательств. Так же в руководстве отмечается важность принятия решения о времени операции с учетом социальных и персональных факторов, а так же уровня образования [4]. Проводилось так же несколько исследований с целью поиска связи скорости прогрессирования полипоза и влияния данного фактора на тактику хирургического лечения детей с АПС, однако, такой связи обнаружено не было [15,16].

Тактика российских хирургов при лечении детей с АПС, а так же факторы, на основании которых принимается решение в сторону хирургического

вмешательства остаются неопределенными и часто субъективными и порой могут противоречить существующим рекомендациям.

При АПС существуют ситуации, когда тяжесть полипоза достигает такой точки, при котором эндоскопическое наблюдение за толстой кишкой уже не является точным и безопасным для предотвращения КРР и купирования симптомов заболевания — так называемый «неуправляемый полипоз». Эти ситуации, вне зависимости от возраста пациента, требуют радикального оперативного вмешательства. С другой стороны, при небольшой полипозной нагрузке толстой кишки, а так же комплаэнтности и положительному отношению пациента к регулярным эндоскопическим исследованиям возможно проведение колоноскопий с полипэктомией наиболее крупных или макроскопически измененных аденом, либо с удалением всех имеющихся аденом при их минимальном количестве и проведение радикального оперативного вмешательства в более поздние сроки.

Результаты нашего исследования показали, что фактором, на основании которого принималось решение о необходимости операции у детей с АПС, оказалось большое количество аденом, а именно фактор «количество полипов более 100». Так же продемонстрировано, что такие факторы как большое число аденом толстой кишки и кишечное кровотечение являются независимыми предикторами колпроктэктомии в детском возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о показаниях к операции для пациентов детского возраста с АПС остается острым среди специалистов, занимающихся этой проблемой. Наше исследование продемонстрировало вероятность проведения оперативного вмешательства ребенку с АПС выше при большом количестве аденом (более 100) толстой кишки и наличии кишечного кровотечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В.

Сбор и обработка материалов: Хабибуллина Л.Р.

Статистическая обработка: Хабибуллина Л.Р.

Написание текста: Хабибуллина Л.Р.

Редактирование: Щербакова О.В., Разумовский А.Ю.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova

Collection and processing of the material: Linara R. Khabibullina

Statistical processing: Linara R. Khabibullina

Writing of the text: Linara R. Khabibullina

Editing: Olga V. Shcherbakova, Alexander Yu. Razumovsky

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Хабибуллина Линара Радиковна — врач–детский хирург хирургического отделения РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ORCID 0000-0002-1515-0699

Щербакова Ольга Вячеславовна — д.м.н., врач–детский хирург, колопроктолог, заведующая хирургическим отделением РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ORCID 0000-0002-8514-3080

Разумовский Александр Юрьевич — д.м.н., профессор, член-кор. РАН, главный внештатный

детский специалист хирург, заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9497-4070

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Linara R. Khabibullina — pediatric surgeon, department of surgery, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-1515-0699

Olga V. Shcherbakova — Doctor of Medical Sciences, pediatric surgeon, head of department of surgery, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-8514-3080

Alexander Yu. Razumovsky — Doctor of Medical Sciences, professor, correspondent member of Russian academy of sciences, pediatric surgeon, head of pediatric thoracic surgery department, Filatov Children's Clinical Hospital; ORCID 0000-0002-9497-4070

ЛИТЕРАТУРА

1. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253:665–669. doi: [10.1126/science.1651563](https://doi.org/10.1126/science.1651563)
2. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1990;100:1658–1664. doi: [10.1016/0016-5085\(91\)90666-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90666-9)
3. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Семенов Д.А., и соавт. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика*. 2017;2(176):11–18.
4. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:428–41. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
5. Kinzler KW, Vogelstein B. Colorectal tumors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill;1998;269–270. doi: [10.4065/74.1.107-a](https://doi.org/10.4065/74.1.107-a)
6. Van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell*. 2002;111:241–250. doi: [10.1016/s0092-8674\(02\)01014-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01014-0)
7. Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2005;3:95–114. doi: [10.1186/1897-4287-3-3-95](https://doi.org/10.1186/1897-4287-3-3-95)
8. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Hereditary Colorectal Tumor Registry. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003;21:1698–1707. doi: [10.1200/JCO.2003.09.118](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.118)
9. Liu A, Chung P, Au Y. Early Development of Colonic Adenocarcinoma With Minimal Polyposis in a Young Child With Metastatic Hepatoblastoma and Germline APC Mutation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021;43(8):1191–1193. doi: [10.1097/MPH.0000000000002209](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002209)
10. Buendia MA, Shelly J, Kenneth Ng, et al. Original Study Early Onset Colorectal Adenocarcinoma in a 15-Year-Old with Pathogenic Germline Mutations in APC and MLH1: A Case Report. *Clinical Colorectal Cancer*. 2021;20(3):197–200.
11. Munck A, Gargouri L, Alberti C, et al. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:296–302. doi: [10.1097/MPG.0b013e3182198f4d](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182198f4d)
12. Barnard J. Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:S75–8. doi: [10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8](https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8)
13. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–63. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
14. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(5):963–982.e2. doi: [10.1016/j.gie.2020.01.028](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M. Natural history of colonic poliposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;1–8. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)
16. Anele CC, Xiang J, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *JPGN*. 2020;71:612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
17. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, et al. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2022;58–59. doi: [10.1016/j.bpg.2022.101793](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2022.101793)

REFERENCES

1. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253:665–669. doi: [10.1126/science.1651563](https://doi.org/10.1126/science.1651563)
2. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1990;100:1658–1664. doi: [10.1016/0016-5085\(91\)90666-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90666-9)
3. Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A., et al. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–18. (In Russ.).
4. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:428–441. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
5. Kinzler KW, Vogelstein B. Colorectal tumors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 1998;269–270. doi: [10.4065/74.1.107-a](https://doi.org/10.4065/74.1.107-a)
6. Van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell*. 2002;111:241–250. doi: [10.1016/s0092-8674\(02\)01014-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01014-0)
7. Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2005;3:95–114. doi: [10.1186/1897-4287-3-3-95](https://doi.org/10.1186/1897-4287-3-3-95)
8. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Hereditary Colorectal Tumor Registry. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003;21:1698–1707. doi: [10.1200/JCO.2003.09.118](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.118)
9. Liu A, Chung P, Au Y. Early Development of Colonic Adenocarcinoma With Minimal Polyposis in a Young Child With Metastatic Hepatoblastoma and Germline APC Mutation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021;43(8):1191–1193. doi: [10.1097/MPH.0000000000002209](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002209)
10. Buendia MA, Shelly J, Kenneth Ng, et al. Original Study Early Onset Colorectal Adenocarcinoma in a 15-Year-Old with Pathogenic Germline Mutations in APC and MLH1: A Case Report. *Clinical Colorectal Cancer*. 2021;20(3):197–200.
11. Munck A, Gargouri L, Alberti C, et al. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:296–302. doi: [10.1097/MPG.0b013e3182198f4d](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182198f4d)
12. Barnard J. Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:575–8. doi: [10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8](https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a15ae8)
13. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–63. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
14. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(5), 963–982.e2. doi: [10.1016/j.gie.2020.01.028](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M. Natural history of colonic poliposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;1-8. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)
16. Anele CC, Xiang J, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *JPGN*. 2020;71:612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
17. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, et al. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2022;58–59. doi: [10.1016/j.bpg.2022.101793](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2022.101793)