

УДК 616.345-006.5-07

## Роль регистра больных в ранней диагностике семейного аденоматоза толстой кишки

А.М. Кузьминов, А.В. Карпухин, Ю.Ю. Чубаров, И.Ю. Сачков, Т.А. Савельева  
(ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий» Минздравсоцразвития РФ)

### The role of the patients register in early diagnostics of familial adenomatosis coli

A.M. Kuzminov, A.V. Karpuhin, Yu.Yu. Chubarov, I.Yu. Sachkov, T.A. Savel'yeva

**Цель исследования.** Оценить эффективность Регистра больных семейным аденоматозом толстой кишки.

**Материал и методы.** Наблюдали 1036 больных семейным аденоматозом толстой кишки. Из них 117 человек, являющихся пробандами с подробно собранным к настоящему времени наследственным анамнезом, и 118 их кровных родственников, активно привлеченных к обследованию, включены в Регистр семейного аденоматоза.

**Результаты.** Наличие Регистра больных семейным аденоматозом с последующим вызовом и обследованием родственников пробандов позволило снизить возраст больных на момент установления диагноза с 30 до 18 лет, уменьшить число пациентов с развившимся раком толстой кишки с 43,6 до 4,9%, сократить случаи тотального поражения толстой кишки полипами с 72 до 5%.

Генетическое тестирование выявило заболевание на доклинической стадии у 18 (56%) из 32 активно обследованных родственников пробандов, позволило составить группу риска из членов APC-негативных семей и снять с дальнейшего наблюдения лиц, не унаследовавших мутацию в APC (Adenomatous Polyposis Coli) гене.

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of the Register of patients with familial adenomatosis coli.

**Material and methods.** Overall 1036 patients with familial adenomatosis coli were observed. Of them 117 probanduses with detailed hereditary history taken to the present time, and 118 their natural relatives actively involved in investigation, were included in the Register of family adenomatosis.

**Results.** Presence of the Register of patients with familial adenomatosis coli with subsequent summons and investigation of relatives of probanduses allowed to decrease age of patients at the moment of diagnosis from 30 to 18 years, to reduce number of patients with developed colorectal cancer from 43,6 to 4,9%, to reduce cases of total involvement of the large intestine by polyps from 72 to 5%.

Genetic testing detected disease at preclinical stage in 18 (56%) of 32 actively investigated relatives of probanduses, allowed to form the risk group of patients from APC-negative families and to remove patients who have not inherited APC (Adenomatous Polyposis Coli) mutation from further observation.

**Conclusion.** Presence of the Register of patients with familial adenomatosis coli promotes early diag-

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-м хирургическим отделением ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий. Контактная информация для переписки: altair54@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2, ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий, 1-е клиническое отделение

**Карпухин Александр Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН

**Чубаров Юрий Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Сачков Игорь Юрьевич** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Савельева Татьяна Александровна** — врач 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

**Заключение.** Наличие Регистра больных семейным аденоматозом способствует ранней диагностике, улучшению результатов лечения и оптимизации мониторинга этой категории больных.

**Ключевые слова:** семейный аденоматоз толстой кишки, полипы толстой кишки, Регистр семейного аденоматоза, APC ген, генетическое тестирование.

nostics, improves of results of treatment and optimize monitoring of this category of patients.

**Key words:** familial adenomatosis coli, polyps of the large intestine, the Register of familial adenomatosis coli, APC gene, genetic testing.

**С**емейный аденоматоз толстой кишки (САТК) является наследственным заболеванием, обусловленным мутациями в APC (Adenomatous Polyposis Coli) гене, и характеризуется развитием в кишке более ста полипов с неизбежной их злокачественной трансформацией [5, 10]. Это заболевание является только одним из известных полипозных синдромов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), представленных в табл. 1.

Относительная редкость семейного аденоматоза (1 случай на 10 000 родов) [11] и сходство его клинических проявлений с другими колопроктологическими заболеваниями, несмотря на большое число публикаций, посвященных этой проблеме, сопровождается запоздалой диагностикой и развитием рака толстой кишки на момент установления диагноза у 50–70% больных [1, 3, 4]. Это обстоятельство ухудшает прогноз для последующей жизни оперированных больных, так как основной причиной летальных исходов в отдаленные сроки является генерализация злокачественного процесса [2, 8, 14, 19, 20].

Способом улучшения результатов лечения семейного аденоматоза является ранняя диагностика заболевания, которая облегчается наследственным характером болезни и возможностью активного обследования родственников больных путем создания национальных Регистров семейного аденоматоза [15, 16]. Наличие таких Регистров позволяет уменьшить число больных раком толстой кишки на момент установления диагноза в среднем с 60–70 до 4–9% [13, 17, 18].

При создании Регистра, наряду с понятием «пробанд», т. е. первый член семьи с установленным и гистологически подтвержденным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки, перечисляются все его кровные родственни-

ки, активно привлеченные к обследованию — «call-up». Следующим этапом выделяют родственников пробандов с выявленным заболеванием — «verified patients». Группу риска составляют родственники пробанда с отсутствием колоректальных полипов.

«Изолированные» случаи семейного аденоматоза, т. е. пациенты с верифицированным диагнозом заболевания, но без родственных связей с больными аденоматозом, что встречается в 25–30% наблюдений, также вносятся в Регистр [9].

Впервые такой Регистр был создан в 1928 г. в Англии в госпитале Святого Марка [17]. Подобные Регистры, включающие сведения о нескольких сотнях пациентов и их родственниках, существуют в Швеции с 1959 г. [6], в Италии с 1988 г. [7], в Дании с 1977 г. [12] и других странах.

Очевидная целесообразность существования полипозных Регистров за рубежом послужила поводом к оценке эффективности аналогичного Регистра, созданного в ГНЦ колопроктологии МЗ РФ.

## Материал и методы исследования

Сегодня ГНЦ колопроктологии обладает опытом наблюдения за 1036 больными семейным аденоматозом толстой кишки, из которых 117 человек, являющихся пробандами с подробно собранным к настоящему времени наследственным анамнезом, и 118 их кровных родственников, активно привлеченных к обследованию, включены в Регистр семейного аденоматоза. Схема построения базы данных Регистра семейного аденоматоза ГНЦ колопроктологии представлена на рис. 1.

Установлено, что 117 пробандов имели 1683 родственника, из которых на момент опроса были живы 1449. Характерные жалобы предъявляли 229 родственников, не имели жалоб — 1220.

Таблица 1

Полипозные синдромы желудочно-кишечного тракта

| Название                                        | Преимущественная локализация полипов | Возраст проявления симптоматики, лет | Склонность полипов к малигнизации |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Семейный аденоматоз толстой кишки               | Толстая кишка                        | 14–16                                | Высокая                           |
| Ювенильный полипоз                              | Толстая кишка и желудок              | 3–5                                  | Низкая                            |
| Гамартонный полипоз ЖКТ (синдром Пейтца–Егерса) | Любые отделы ЖКТ                     | 7–10                                 | Низкая                            |

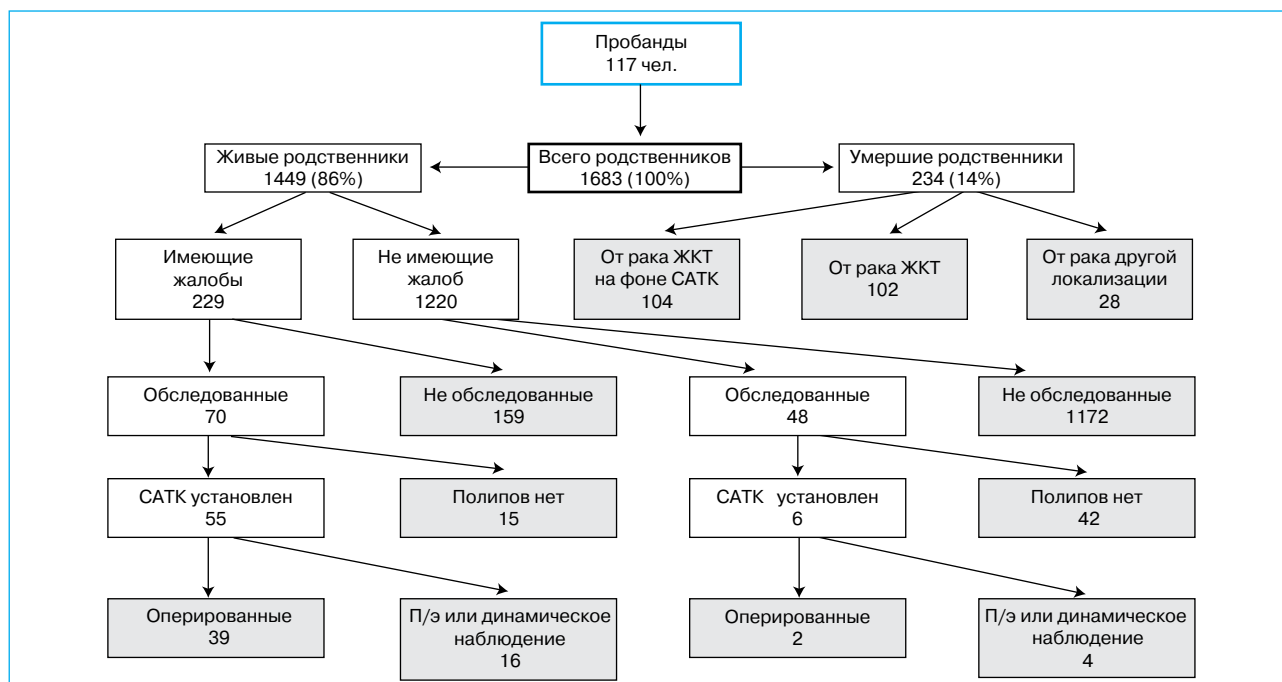


Рис. 1. Схема построения Регистра семейного аденоматоза в ГНЦ колопроктологии

Из имеющих жалобы были вызваны и обследованы 70 человек, из которых у 55 выявлен аденоматоз толстой кишки, у 15 полипы отсутствовали. Хирургическое лечение осуществлено у 39 пациентов этой группы, 16 больным выполняется *эндоскопическая полипэктомия* (п/э) либо проводится динамическое наблюдение. Не обследованными остались 159 человек.

Среди не имеющих жалоб 1220 родственников группы риска вызваны и обследованы 48: у 42 полипы отсутствовали, у 6 диагностирован аденоматоз. Из этих пациентов двое оперированы, 4 больным выполнялась *эндоскопическая п/э*, 1172 остаются необследованными.

Таким образом, из 118 активно вызванных родственников заболевание диагностировано у 61 (52%), а у 57 (48%) на момент обследования полипы отсутствовали.

Результаты обследования и лечения 117 пробандов, составивших контрольную группу, и 61 активно вызванного родственника с диагностированным аденоматозом, рассматриваемых как основная группа, позволили нам провести оценку эффективности создания Регистра больных семейным аденоматозом. При этом в двух группах пациентов на момент установления диагноза изучены следующие показатели:

- распределение больных по полу и возрасту;
- длительность клинических проявлений семейного аденоматоза до момента установления диагноза;
- характер поражения полипами различных отделов толстой кишки;
- частота развития рака толстой кишки;

— сравнительное число вынужденных операций с формированием постоянной илеостомы.

Однако наличие Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не дает возможности исключить из дальнейшего наблюдения родственников больных, не унаследовавших заболевание, и, следовательно, являющихся здоровыми людьми.

Вот почему, наряду с инструментальным обследованием у пациентов, включенных в Регистр, необходимо проводить генетическое тестирование, позволяющее немедленно дифференцировать носителей и неносителей мутации в APC гене и диагностировать аденоматоз до возникновения полипов в толстой кишке, а также исключить из дальнейшего мониторинга людей, не унаследовавших это заболевание.

Генетическое исследование проведено у 112 пациентов в возрасте от 12 до 72 лет, включенных в систему нашего Регистра.

Обследование больных осуществлялось на базе 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии МЗ РФ и в Медико-генетическом научном центре РАМН.

Проводился активный вызов, опрос и анкетирование родственников больных с заведомо установленным диагнозом. При этом изучались жалобы, история жизни и анамнез развития заболевания. Проводилось физикальное обследование, изучались биохимические показатели крови, выполнялось пальцевое исследование прямой кишки. Последнее в обязательном порядке дополнялось рентгенологическим и эндоскопическим

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту на момент установления диагноза, абс. число (%)

| Возраст, лет | Мужчины   | Женщины   | Всего      |
|--------------|-----------|-----------|------------|
| 0–9          | 3 (4,9)   | 3 (4,9)   | 6 (9,8)    |
| 10–14        | 8 (13,1)  | 4 (6,6)   | 12 (19,7)  |
| 15–19        | 14 (22,9) | 10 (16,4) | 24 (39,3)  |
| 20–24        | 7 (11,5)  | 5 (8,2)   | 12 (19,7)  |
| 25–29        | 2 (3,3)   | 2 (3,3)   | 4 (6,6)    |
| 30–34        | 1 (1,6)   | 2 (3,3)   | 3 (4,9)    |
| 35–39        | —         | —         | —          |
| 40–44        | —         | —         | —          |
| 45–49        | —         | —         | —          |
| 50 и старше  | —         | —         | —          |
| Итого ...    | 35 (57,3) | 26 (42,7) | 61 (100,0) |

Таблица 3

Распределение больных контрольной группы (пробандов) по полу и возрасту на момент установления диагноза, абс. число (%)

| Возраст, лет | Мужчины   | Женщины   | Всего       |
|--------------|-----------|-----------|-------------|
| 0–9          | —         | 2 (1,8)   | 2 (1,8)     |
| 10–14        | 1 (0,9)   | 1 (0,9)   | 2 (1,8)     |
| 15–19        | 4 (3,4)   | 8 (6,7)   | 12 (10,1)   |
| 20–24        | 14 (11,9) | 14 (11,9) | 28 (23,8)   |
| 25–29        | 11 (9,4)  | 16 (13,7) | 27 (23,1)   |
| 30–34        | 11 (9,4)  | 13 (11,0) | 24 (20,4)   |
| 35–39        | 5 (4,3)   | 5 (4,3)   | 10 (8,6)    |
| 40–44        | 3 (2,5)   | 2 (1,8)   | 5 (4,3)     |
| 45–49        | 1 (0,9)   | 1 (0,9)   | 2 (1,8)     |
| 50 и старше  | 5 (4,3)   | —         | 5 (4,3)     |
| Итого ...    | 55 (47,0) | 62 (53,0) | 117 (100,0) |

исследованием, позволяющим оценить характер поражения кишки полипами и получить материал для гистологического анализа.

Для выяснения потенциальных возможностей генетических исследований в ранней диагностике заболевания, а также уточнения принципов мониторинга за больными семейным аденоматозом проводилось генетическое тестирование образцов крови методом электрофоретической миграции фрагментов здоровой и мутантной ДНК — SSCA с последующим автоматическим ДНК-сиквенированием, обладающим 90% достоверностью.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основную группу пациентов, активно привлеченных к обследованию, составили 35 (57,3%)

Таблица 4

Проявления семейного аденоматоза до момента установления диагноза в исследуемых группах больных, абс. число (%)

| Срок           | Количество пациентов в группах |            |
|----------------|--------------------------------|------------|
|                | контрольная                    | основная   |
| Жалоб не было  | —                              | 29 (47,5)  |
| До 1 года      | 26 (22,2)                      | 23 (37,8)  |
| От 1 до 2 лет  | 34 (29,1)                      | 6 (9,8)    |
| От 2 до 5 лет  | 28 (23,9)                      | 3 (4,9)    |
| От 5 до 10 лет | 15 (12,8)                      | —          |
| Более 10 лет   | 14 (12,0)                      | —          |
| Всего ...      | 117 (100,0)                    | 61 (100,0) |

мужчин и 26 (42,7%) женщин в возрасте от 6 лет до 31 года, контрольную — 55 (47%) мужчин и 62 (53%) женщины в возрасте от 9 до 72 лет. Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту на момент установления диагноза показано в табл. 2.

При активном вызове родственников пробандов, наибольшее число больных на момент установления диагноза находились в возрасте от 10 до 24 лет — 78,7%. Средний возраст составил 17,8 года. Больных старше 35 лет в этой группе не было.

Распределение пробандов по полу и возрасту на момент установления диагноза представлено в табл. 3.

При самостоятельном обращении к врачам наибольшее число больных на момент установления диагноза находились в более старшем возрасте (от 20 до 39 лет) — 75,9%. Средний возраст пациентов этой группы составил 29,9 года.

Для оценки роли Регистра в сокращении сроков между появлением первых жалоб и установлением диагноза проведен сравнительный анализ этого периода у пробандов (контрольная группа) и у активно вызванных для обследования их родственников (основная группа) — табл. 4.

При самостоятельном обращении у 29 (24,8%) больных прошло от 5 до 10 и более лет между началом клинических проявлений заболевания и установлением правильного диагноза.

При активном вызове родственников пробандов на обследование половина из них на момент установления диагноза жалоб не предъявляла, а диагноз аденоматоза был поставлен на доклинической стадии. Более трети пациентов — 23 (37,8%) — имели жалобы на протяжении 1 года. У 9 (14,7%) человек жалобы до установления диагноза отмечались в течение от 2 до 5 лет. Больных с жалобами на протяжении 5 и более лет в отличие от первой группы не было.

Таким образом, наличие Регистра позволило значительно уменьшить число больных, длительно

Таблица 5

Интенсивность поражения полипами толстой кишки в группе пробандов и их родственников на момент установление диагноза, абс. число (%)

| Интенсивность поражения кишки полипами          | Пробанды    | Активно вызванные родственники |
|-------------------------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Тотальное                                       | 85 (72,7)   | 3 (5,0)                        |
| Свободные от полипов один или несколько отделов | 32 (27,3)   | 34 (55,7)                      |
| Единичные полипы                                | —           | 24 (39,3)                      |
| Всего обследованных ...                         | 117 (100,0) | 61 (100,0)                     |

Таблица 6

Частота развития рака толстой кишки на момент установления диагноза в группе пробандов и активно привлеченных к обследованию членов их семей, абс. число (%)

| Характер злокачественного процесса      | Пробанды    | Активно вызванные родственники |
|-----------------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Солидарный рак                          | 46 (39,3)   | 3 (4,9)                        |
| Первично-множественный рак              | 5 (4,3)     | —                              |
| Генерализация злокачественного процесса | 3 (2,6)     | —                              |
| Всего обследованных ...                 | 117 (100,0) | 61 (100,0)                     |

Таблица 7

Характер лечебных мероприятий на момент установления диагноза в группе пробандов и активно привлеченных к обследованию родственников, абс. число (%)

| Характер лечебных мероприятий                     | Пробанды    | Активно вызванные родственники |
|---------------------------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Формирование противоестественного заднего прохода | 35 (29,9)   | 2 (3,3)                        |
| Операции с сохранением естественного пассажа      | 65 (55,6)   | 26 (42,7)                      |
| Полипэктомия                                      | 17 (14,5)   | 22 (36,0)                      |
| Динамическое наблюдение                           | —           | 11 (18,0)                      |
| Всего обследованных ...                           | 117 (100,0) | 61 (100,0)                     |

тельно не получающих специального лечения, несмотря на наличие характерного для семейного аденоматоза симптомокомплекса.

Характер поражения полипами различных отделов толстой кишки в группе самостоятельно обратившихся и активно привлеченных к обследованию родственников представлен в табл. 5. Очевидно, что ранняя диагностика семейного аденоматоза, по данным колоноскопии, позволила снизить число больных с тотальным и субтотальным поражением толстой кишки полипами с 72,2 до 5,0%.

Создание Регистра с активным привлечением родственников к обследованию способствовало решению одной из важнейших задач лечения семейного аденоматоза — уменьшению числа больных с развившимся на момент установления диагноза раком толстой кишки и выраженными нарушениями гомеостаза с 43,6 до 4,9% (табл. 6).

Благодаря активному вызову родственников пробандов, внесенных в Регистр, уменьшилось число «вынужденных» операций с формированием противоестественного заднего прохода с 29,9 до 3,3%, увеличилось число сфинктеросохраня-

ющих операций у больных с отсутствием рака и метаболических нарушений, а в ряде случаев позволило ограничиться эндоскопической п/э либо динамическим наблюдением у 36 и 18% пациентов соответственно (табл. 7).

Однако, как уже было отмечено, работа по программе Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не обеспечивает возможность исключения из дальнейшего наблюдения здоровых родственников.

Ответы на эти вопросы дает молекулярно-генетическое обследование больных семейным аденоматозом и их родственников, позволяющее немедленно дифференцировать «носителей» и «не носителей» мутации в APC гене, диагностировать заболевание до возникновения полипов в толстой кишке, исключить из дальнейшего мониторинга людей, не унаследовавших ген аденоматоза.

Базируясь на данных Регистра, генетическое тестирование проведено у 112 человек, при этом 80 из них были пробандами, 32 — их кровными родственниками без клинических проявлений забо-

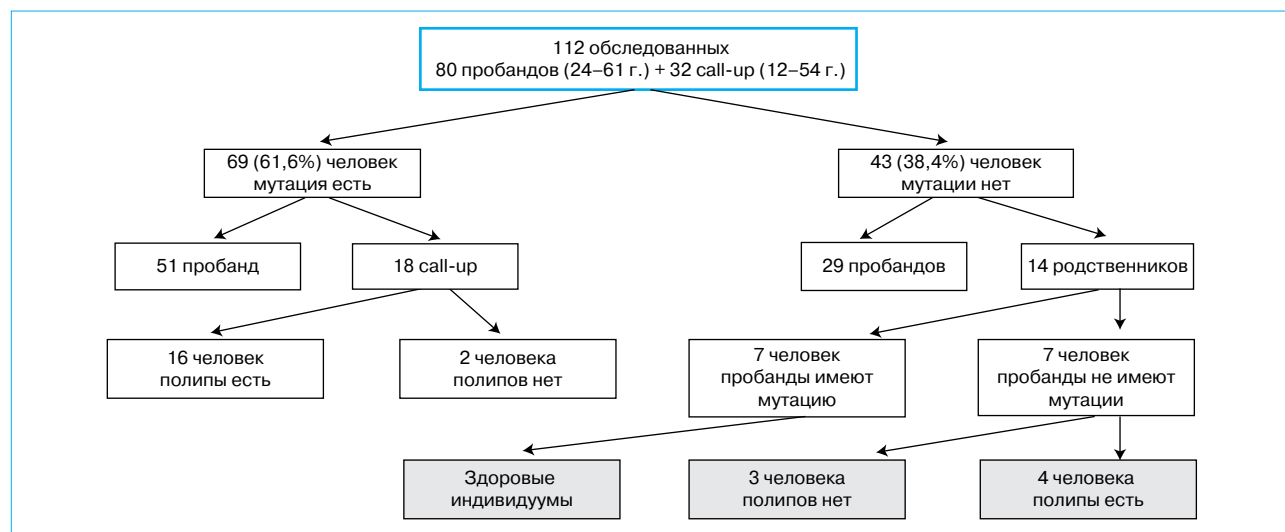


Рис. 2. Результаты генетического тестирования семей больных САТК

левания. Результаты представлены на рис. 2. При этом мутации были выявлены у 69 (61,6%) обследованных, а у 43 (38,4%) они отсутствовали.

Среди 69 пациентов с мутациями был 51 пробанд и 18 родственников. Наличие мутации явилось поводом для проведения колоноскопии, при которой у 16 человек обнаружены полипы, а у 2 пациентов в возрасте до 15 лет они отсутствовали. В связи с наличием мутации эти 2 пациента включены в систему дальнейшего мониторинга и в последующем у них отмечено развитие полипов в толстой кишке.

Среди 43 пациентов с отсутствием мутации 29 являлись пробандами, 14 — их родственниками. Генетическое тестирование показало, что 7 активно вызванных родственников не унаследовали мутацию, имевшуюся у пробандов. По законам генетики они отнесены к группе здоровых людей и были исключены из дальнейшего мониторинга. Другие 7 родственников с отсутствием мутации явились потомками пробандов без мутации. У 4 из них выявлены полипы, у 3 они отсутствовали. Все эти больные составляют группу риска и должны быть включены в систему мониторинга.

Следовательно, генетическое обследование семей дало возможность исключить заболевания у 7 (22%) из 32 активно вызванных родственников, тогда как наличие только Регистра не позволяло снять их с учета, а у 18 (56%) заболевание выявлено на доклинической стадии.

Составлена группа риска из 7 человек APC-негативных семей, включенных в дальнейший мониторинг.

## Заключение

Активный вызов с последующим обследованием родственников пробандов, включенных в Регистр, позволил снизить возраст больных на

момент установления диагноза с 30 лет в контрольной группе до 18 лет в основной группе.

Создание Регистра семейного аденоматоза толстой кишки с активным привлечением к обследованию родственников пробандов способствовало уменьшению числа пациентов с развившимся раком толстой кишки и метаболическими нарушениями на момент установления диагноза с 43,6 до 4,9%. При этом период между появлением первых жалоб и установлением диагноза аденоматоза у подавляющего числа больных уменьшился с 5–10 до 1–2 лет.

Наличие Регистра позволило уменьшить число пациентов с тотальным поражением толстой кишки полипами с 72,2% в контрольной группе до 5% в основной группе.

Однако работа по программе Регистра позволяет лишь констатировать развитие или отсутствие полипов в толстой кишке при эндоскопическом исследовании, но не дает возможности исключить из дальнейшего наблюдения родственников больных, не унаследовавших заболевание, и, следовательно, являющихся здоровыми людьми.

Благодаря генетическому тестированию больных и их родственников, включенных в Регистр, удалось установить отсутствие заболевания у 7 из 32 активно вызванных членов семей пробандов, тогда как наличие только Регистра не позволяло снять их с учета.

У 16 человек при отсутствии жалоб наличие мутации послужило настоятельным поводом для проведения колоноскопии, при которой были обнаружены полипы в толстой кишке. Два человека, 10 и 12 лет, несмотря на отсутствие полипов в момент первичного осмотра, признаны больными аденоматозом, что подтвердилось при дальнейшем наблюдении. Таким образом, из 32 активно обследованных у 18 (56%) заболевание выявлено на доклинической стадии.

Генетическое исследование позволило сформировать группу из 7 человек, не имеющих ни мутации, ни родственников с мутациями, из которых у 4 имелись толстокишечные полипы, а у 3 они отсутствовали. Тем не менее последние не были исключены из дальнейшего мониторинга как лица, составляющие группу риска, у которых, возможно, причина заболевания заключается в генетической поломке вне гена APC.

Таким образом, наличие Регистра больных семейным аденоматозом толстой кишки способствует ранней диагностике, улучшению результатов лечения и оптимизации мониторинга этой категории пациентов на основании данных как клинико-инструментального, так и генетического обследования больных и их кровных родственников, внесенных в Регистр.

# Список литературы

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии: Учебное пособие. — Ростов-н/Д: Из-во «Феникс», 2001. — 414 с.
2. Никитин А.М., Михайлянц Г.С., Ким С.Д. Анализ осложнений и летальных исходов при хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. — 1984. — Т. 132, № 4. — С. 46–50.
3. Никитин А.М., Михайлянц Г.С., Кузьминов А.М. Диффузный полипоз толстой кишки — проблема клинической онкологии: Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. — Л., 1986. — С. 327–328.
4. Федоров В.Д. Лечебная тактика при диффузном полипозе толстой кишки // Хирургия. — 1983. — № 2. — С. 76–80.
5. Федоров В.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. — М.: Медицина, 1985. — 192 с.
6. Aly A., Nordenskjold M., Alm T. The Swedish Polyposis Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 1.
7. Bertario L., Rosetti C. FAP: activity of the Italian Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 2.
8. Bess M.A. Rectal cancer following colectomy for polyposis // AMA. Archives Surgery. — 1980. — Vol. 115, N 4. — P. 460–467.
9. Brensinger J.D. et al. Variable phenotype familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3 mutation in the APS gene // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 548–552.
10. Bulov S. Diagnosis of familial adenomatous polyposis // World J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 41–46.
11. Bulov S. Familial polyposis // Dan. Med. Bull. — 1987. — Vol. 34. — P. 1–15.
12. Bulov S., Sondorgaard J.O. The Danish Polyposis Register // Eurofap, Symposium, 1990. — P. 3.
13. Campbell W.J., Spence R. Parks T.G. Screening of familial polyposis coli in Northern Ireland // Coloproctology. — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 6–9.
14. Heiman T.M. Results of surgical treatment for familial polyposis coli // Am. J. Surg. — 1986. — Vol. 152, N 3. — P. 276–278.
15. Jarvinen H.J. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival // Gut. — 1992. — Vol. 25. — P. 792–800.
16. Landis S.H., Murray T., Bolden S. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 1998. — Vol. 48. — P. 6–29.
17. Phodes M., Brackburn D.M. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis // Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 125–31.
18. Phodes M., Charman P.D. Role of regional register for FAP. Experience of the Northern region // Br. J. Surg. — 1991. — N 8. — P. 451–452.
19. Presciuttini S., Bertario On the distribution of mortality in familial polyposis coli // Symposium EuroFAP. — Copenhagen, 1990. — P. 23.
20. Yong-Seon Jang, Steinhagen R.M., Heiman T.M. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis // Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40. — P. 312–316.