

ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ԸՆՏԱՆԵԱԿԱՆ ՊՈԼԻՊՈԶՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ընտանեական պոլիպոզով ծագման ընդունված բացատրությունը – ժառանգական է, որի արդյունքում հաստ և ուղիղ աղիքում առաջանում են հարյուրավոր տարբեր տրամաչափի պոլիպներ, իրենց իսկ բնորոշ հնարավոր բարդություններով – արյունահասություն, չարորակացում [1-6]: Առավել հաճախ հանդիպում է երիտասարդ տարիքում [4, 8-12]: Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել ապացուցողական խորհուրդներ ժառանգական ընտանեական պոլիպոզի վարման մեթոդների վերաբերյալ և բարելավել տվյալ խմբի պացիենտների վարման ելքերը:

Մեթոդաբանություն

Ուղեցույցը կազմված և հաստատված է Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիա հասարակական կազմակերպության ստեղծված փորձագիտական հանձնաժողովի կողմից: Ուղեցույցները կազմվել են օգտագործելով հետևյալ գրականության աղբյուրները՝ Ամերիկայի հաստ և ուղիղ աղիքի վիրաբույժների միության (the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeon, ASCRS) 2004 թ. “Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes” հիման վրա, Ռուսաստանի կոլոպրոկտոլոգների ասոցիացիայի, European Society of Coloproctology: Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթերում ապացույցների որակը գնահատելիս կիրառվել է Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգումը: Ուղեցույցի ծածկույթը ներգրավում է հիվանդության բոլոր տարիքային խմբի պացիենտներին ներառյալ հղիներին և կրծքով կերակրող մայրերին: Բոլոր խորհուրդները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայկական կոլոպրոկտոլոգների ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է կոլոպրոկտոլոգների, վիրաբույժների, գաստրոէնտերոլոգների և առողջապահության կազմակերպիչների համար:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա, Ուղեցույցում լուսաբանվել են հիվանդության սահմանումը, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի, բուժման մեթոդները և ելքերի հիմնահարցերը: Սույն Ուղեցույցում տրվում է 14 ապացուցողական խորհուրդ, որոնք օգնում են կլինիկական որոշումներ կայացնելիս:

Հեղուկություններ

Ապացուցողական մոտեցումների հիման վրա տրվող խորհուրդները կօգնեն բարելավել ժառանգական ընտանեական պոլիպոզի վարման ելքերը:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, սպեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, հասարակական աղիքի պոլիպներ, ժառանգական ընտանեական պոլիպոզ, polyps, inherited polyposis syndromes:

Պատասխանատու համակարգող

Աբրահամյան Ալեքսանդր Ֆելիքսի՝ բ.գ.թ. Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, ուսումնական մասի վարիչ, Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի վարչության անդամ

Աշխատանքային խմբի անդամներ

1. Մինասյան Արմեն Միքայելի, Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, ԵՊԲՀ-ի պրոռեկտոր, Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի վարչության անդամ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր
2. Աղավելյան Ալեքսանդր Մինասի՝ Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի նախագահ, բ.գ.դ., Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի պրոֆեսոր
3. Հակոբյան Արամ Սերգեյի՝ բ.գ.դ., Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի պրոֆեսոր, Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի վարչության անդամ
4. Էյնֆենջյան Արմենակ Կարպի՝ բ.գ.թ. Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի վարչության անդամ
5. Շահնազարյան Կարեն Լևոնի՝ բ.գ.թ., Կոլոպրոկտոլոգիայի ամբիոնի ասիստենտ, Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի վարչության անդամ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ:

Շնորհակալական խոսք

Հեղինակը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր այնդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին

աջակցություն, խորհրդատվություն և մասնագիտական գիտելիքներ տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում:

Բովանդակություն

1. Նախաբան.....	4
1.1 <i>Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....</i>	5
2. Խորհուրդներ.....	6
3. Հետվիրահատական շրջանի վարում.....	28
4. Կանխարգելում.....	28
5. Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	28
6. Գրականություն.....	31
7. Հավելված.....	43

Հապավումներ

ՎՄ – Վստահության միջակայք

ԺԸՊ – Ժառանգական Ընտանեական Պոլիպոզ

ՊԲՎՓ՝ Պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ԽԱ՝ Խորհուրդների աստիճան

ԱԻ՝ Ապացուցողական Ինդեքս

ՀՇ՝ Համակարգչային շերտագրում

ՄՌՇ՝ Մագնիս-ռեզոնանսային շերտագրում

ՈւՁՀ – Ուլտրաձայնային հետազոտություն

ACRS - (American Society of Colon and Rectal Surgeon)՝ Ամերիկայի հաստ և ուղիղ աղիքի վիրաբույժների միություն

1. Նախաբան

Հաստ աղու քաղցկեղը ԱՄՆ-ում կանանց և տղամարդկանց շրջանում երրորդն է ըստ տարածվածության, և երկրորդն է քաղցկեղից մահացության ցուցանիշով: Հաստ աղու քաղցկեղի դեպքերի մոտ 20-30%ը ունեն հաստ աղու պոլիպոզի կամ քաղցկեղի ընտանեկան պատմություն, իսկ դեպքերի 3-5% կապված են բացահայտված ժառանգական կոլոնեկտալ քաղցկեղի համախտանիշի հետ: Այս ժառանգական համախտանիշներից պոլիպոզ համախտանիշը և Լինչի համախտանիշը ամենատարածվածն են: Պոլիպոզ համախտանիշը ճանաչված է երկար տարիներ, քանի որ ունի արտահայտված ֆենոտիպ, որը ներայացված է բազում տարբեր հյուսվածքաբանական տեսակներով [7] :

Ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզը [FAP՝ familial adenomatosis polyposis] աուտոսոմ դոմինանտ համախտանիշ է, որը բնորոշվում է տասից հազարավոր ադիքային ադենոմաներով, որոնցից մեկը կամ մի քանիսը կարող են վերափոխվել քաղցկեղի՝ չբացահայտվելու և չբուժվելու դեպքում: Կա նաև այլ չարորակացումների բարձր ռիսկ՝ տասներկումատնյա աղու, ենթաստամոքսային գեղձի, վահանագեղձի, ուղեղի: Աղու ադենոմատոզ պոլիպոզ [APC՝ Adenomatous polyposis coli] ուռուցքի 5q21 քրոմոսոմի վրա տեղակայված սուպրեսոր գենի ժառանգական մուտացիան հայտնաբերվում է դասական ադենոմատոզ պոլիպոզով պացիենտների մեծ մասի մոտ [8,9]: Ախտահարված անհատները կարող են ունենալ մի շարք բարդացումներ, որոնք կախված են մուտացիայի տեղակայումից: Սա բերում է նրան որ ավելի թեթև ախտահարված անհատների մոտ զարգանում է թուլացված ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզ [AFAP՝ attenuated familial adenomatosis polyposis][10,11]: AFAP պացիենտների մի մասի մոտ ներկայումս որպես հիվանդության պատճառ ընդունվում է MutY էքսցիզիոն-ռեպարացիոն գենի հոմոլոգի [MYH՝ MutY homologue] ժառանգական մուտացիան, որը բերում է աուտոսոմ ռեցեսիվ համախտանիշի՝ MYH-կապված պոլիպոզ կամ MAP[MYH-associated polyposis][12,13]: Չնայած վերջին նվաճումներին, կան կլինիկորեն ակնհայտ պոլիպոզով անհատներ, որոնց մոտ մուտացիա

հայտնաբերված չէ: Այս կլինիկական ուղեցույցը ներառում է FAP, AFAP, MAP չբացահայտված գենոտիպով պոլիպոզի, ինչպես նաև ադենոմատոզ պոլիպոզ համախտանիշի արտադիքային դրսևորումների հայտնաբերումը և հետագա քայլերի կազմակերպումը: Համարտոմային պոլիպոզ համախտանիշները, ինչպիսիք են Պոյց-Յագերսի համախտանիշը, յուվենիլ պոլիպոզ համախտանիշը և PTEN համարտոմային ուռուցքային համախտանիշը ներկայացված չեն այստեղ:

2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Տվյալ ուղեցույցները կազմված են Հայկական Կոլոպրոկտոլոգների Ասոցիացիայի ստեղծված փորձագիտական հանձնաժողովի կողմից: Գրականության աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ 2006-2016 թթ շրջանում իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներ են հանդիսացել հետևյալ շտեմարաններից գրականության և կլինիկական ուղեցույցների աղբյուրները՝ Ամերիկայի հաստ և ուղիղ աղիքի վիարբույժների միության (the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeon, ASCRS) 2004 թ. “Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes” վարման կլինիկական ուղեցույց հիման վրա, Ռուսաստանի կոլոպրոկտոլոգների ասոցիացիայի, European Society of Coloproctology, CochraneCollaboration, ինչպես նաև PubMed, EMBASE, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate արդի տվյալները: Համացանցում որոնումկատարելու համար օգտագործվել են հետևյալ տերմինները՝ ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, հաստ աղիքի պոլիպներ, ժառանգական ընտանեական պոլիպոզ, polyps, inherited polyposis syndromes: Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթերում ապացույցների որակը

գնահատելիս կիրառվել է Օբսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգումը: Ամերիկյան մասնագիտական միավորման փաստաթղթից վերցված խորհուրդներին հաջորդում է ACRS հապավումը:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել հայկական Կոլոպրոկտոլոգների միության կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցի ծածկույթը ներգրավում է ժառանգական ընտանեական պոլիպոզով բոլոր տարիքային խմբի պացիենտներին ներառյալ հղիներին և կրծքով կերակրող մայրերին: Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է սուր պարապրոկտիտի վարման շրջանակներում ներգրավված բոլոր մասնագետների համար՝ կոլոպրոկտոլոգներ, վիրաբույժներ, գաստրոէնտերոլոգներ, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներ:

3. Խորհուրդներ

Աղենոմապոզ պոլիպոզ համախտանիշի սկրինինգ և գենետիկական հետազոտություն

1.Պոլիպոզ համախտանիշը սովորաբար ախտորոշվում է կյանքի ընթացքում ավելի քան 20 աղենոմաներ ունեցող, անամնեզում դեսմոիդ ուռուցք կամ FAP այլ արտաղիքային դրսևորումներ ունեցող, կամ FAP, AFAP, MAP ախտորոշված ընտանիքի անդամներ ունեցող անհատների մոտ:(Խիստ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականություն, 1C):

FAP կլինիկական ախտորոշումը սովորաբար դրվում է երբ աղենոմաների քանակը 100ից ավելի է: Այս անհատներին խորհուրդ է տրվում APC գենի հետազոտություն, քանի որ դա հեշտացնում է մուտացիայի սկրինինգը ընտանիքի անդամների մոտ և ունի պրոգնոստիկ նշանակություն արտաղիքային

դրսևորումների համար: Չնայած 100ից ավել ադենոմաներ ունեցող հետազոտվողների մեծ մասի մոտ հայտնաբերվում է APC գենի մուտացիա կամ դելեցիա, կա փոքր խումբ, երբ մուտացիան չի հայտնաբերվում: Վերջերս այս ընտանիքներում հայտնաբերվել են APC 1B պրոմոտորի դելեցիաներ և դրանք կարիք ունեն հատուկ մոտեցման: Դասական FAP-ով ընտանիքում, որտեղ չկա հայտնաբերված APC գենի մուտացիա, սկրինինգը և բուժումը պետք է անցկացնել ինչպես ստուգված մուտացիաների դեպքում: 100-ից քիչ ադենոմաներ ունեցող անհատների մոտ ախտորոշումը կարող է լինել դժվարացած: ԴՆԹ հաջորդականության որոշման վերջերս արված հայտնագործությունները և մուլտիգեն պանելային հետազոտությունը թույլ են տալիս նման պացիենտներին անցնել հաստ աղու քաղցկեղի բոլոր հայտնի գեների հետազոտումը մեկ արյան անալիզի միջոցով: Դա օգտակար է քանի որ շատ համախտանիշներ կապված են թուլացած ադենոմատոզ պոլիպոզի հետ [AFAP, MAP, Լինչի սինդրոմ]:

Կլինիկական հարցը որին անհրաժեշտ է պատասխանել, դա ադենոմաների գումարային քանակի շեմն է, որի դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել գենետիկական հետազոտություն: Չնայած կան առաջարկված շատ կրիտերիաներ, սակայն դեռ չկա AFAP ախտորոշման վերջնական կոնսենսուս [14-16]: AFAP ախտորոշումը պահանջում է կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների, ադենոմաների թվի [10ից կամ 20ից ավել, բայց 100ից պակաս], ընտանեկան անամնեզի և տարբերակիչ ախտորոշման համար գենետիկական հետազոտության՝ MAP, անհայտ ծագման պոլիպոզի և ուղղակի բազմակի սպորադիկ պոլիպոզի հետ, համադրում: Գոյություն ունեն մի քանի տվյալներ պոլիպների գումարային քանակի որոշման համար, որոնք պետք է հուշեն հետազոտության մասին: Myriad Genetics լաբորատորիայում 8903 անհատի ռանդոմիզացված հետազոտության տվյալները՝ ում մոտ կան նմուշներ, ներկայացված APC և MYH գեների մուտացիաների հայտնաբերման համար, հրատարակվել են 2012 թ.-ին [13]: Մուտացիաներ հայտնաբերվել են 1000-ից

ավելի պոլիպ ունեցող 82% անհատների մոտ, 63% 100ից 999 պոլիպ ունեցող, 17% 20ից 99 պոլիպ ունեցող, 9% 10ից 19 պոլիպ ունեցող անհատների մոտ: Այս տվյալները ցույց են տալիս, որ հիմնվել միայն գենետիկական հետազոտության տվյալների վրա ճիշտ չէ, կլինիկական տվյալները անհրաժեշտ են այն անհատների ախտորոշման համար, ում մոտ չկա հայտնաբերված մուտացիա: Քանի որ գենետիկական շեղում հայտնաբերելու հավանականությունը չի գերազանցում 10%ը՝ քանի դեռ չկան հայտնաբերված 20 և ավելի ադենոմաներ, խելամիտ է օգտագործել գումարային 20 ադենոմաների նմուշ գենետիկական հետազոտություն անցկացնելու նպատակով: Մենք համաձայն ենք մի քանի այլ ուղեցույցների հետ, որ գենետիկական թեսթավորումը պետք է նախորդի գենետիկական խորհրդատվությանը՝ ըստ հնարավորության անցկացված վկայագրված մասնագետի կողմից [17-19]: Պացիենտները ում մոտ չկա հայտնաբերված հայտնի մուտացիա, գնահատվում են որպես դասական կամ թուլացած պոլիպոզ՝ ֆենոտիպի վրա հիմնված:

Պոլիպոզի ընտանեկան պատմությունը օգտակար է, սակայն չի պահանջվում գենետիկական հետազոտության վերաբերյալ որոշում ընդունելիս: Ընտանեկան քաղցկեղի պատմության պարբերական, փաստերի վրա հիմնված վերազննումը նկարագրվել է Murff et al կողմից, և հաստատել է, որ բուժվող պացիենտների կողմից ներկայացված պատմությունը ճշգրիտ է և արժեքավոր՝ բուժվող պացիենտների մոտ հաստ աղու քաղցկեղի կամ կրծքագեղձի քաղցկեղի գնահատման մեջ: Հաստ աղու քաղցկեղի և պոլիպոզի ընտանեկան պատմության բացակայությունը չի բացառում պոլիպոզ ախտորոշումը, քանի որ APC գենի de novo մուտացիանները կարող են հանդիպել FAP և MAP ռեցեսիվ ժառանգված պացիենտների մոտ 15% դեպքերում [21]:

FAP-ի (Ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզի) բուժում

1.Բուժումը պետք է ներառի համախտանիշի բնույթի, պատմության, արտադիքային դրսևորումների վերաբերյալ մանրակրկիտ խորհրդատվությունը և համաձայնեցված լինի վարման և վերահսկման

խորհուրդների հետ: (Խիստ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականություն, 1C):

Դասական FAP-ի չբուժված դեպքում հաստ աղու քաղցկեղը զարգանում է 40 տարեկանին մոտ: Կան բազմաթիվ չռանդոմիզացված և պրոսպեկտիվ հետազոտություններ տարբեր վերահսկողական ստրատեգիաների վերաբերյալ: Բազմաթիվ միակենտրոն վերահսկողական հետազոտությունները և համընդհանուր համակարգային հետևումը ցուցադրում են հաստ աղու քաղցկեղով հիվանդացության և մահացության մակարդակի իջեցում սկրինինգային խմբում [21]: Այդ անձիք ունեն արտադիքային դրսևորումների ռիսկ՝ ներառյալ ստամոքսի, բարակ և տասներկուամատնյա աղու պոլիպները և քաղցկեղը, մակերիկամների ադենոմաները, վահանաձև գեղձի քաղցկեղը, դեսմոիդ ուռուցքները, հեպատոբլաստոման և ցանցաթաղանթի պիգմենտի բնածին էպիթելային հիպերտրոֆիան: Վերջերս կատարված հետազոտությունները ցուցաբերում են երկարատև վերահսկման տակ գտնվող FAPով պացիենտների մոտ ստամոքսի քաղցկեղի զարգացման հավանականության բարձրացում: Այս ոլորտում կատարվող լրացուցիչ հետազոտությունները կարող են ազդել ստամոքսի քաղցկեղի վերաբերյալ հետագա սկրինինգային ուղեցույցների մշակման հարցում [23]: Տասներկուամատնյա աղու քաղցկեղը և դեսմոիդ ուռուցքները հաստ աղու քաղցկեղից հետո FAP-ով պացիենտների մոտ ամենից հաճախ հանդիպող մահվան պատճառներն են, իսկ վերջին հետազոտությունները փաստում են, որ ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդացության մակարդակը աճում է: Այս օրգանների վերահսկումը և ստամոքս-աղիքային ուղու հետվիրահատական կառավարումը կարևոր են: Սրանցից որոշների ռիսկը կարող է գնահատվել APC գենի երկարությամբ կոդոնների մուտացիանների տեղակայմամբ [24]: Հիմնվելով ցածր որակի ապացուցողական հետազոտությունների վրա, խորհուրդ է տրվում կլինիցիստներին, ովքեր զբաղվում են պոլիպոզով պացիենտներով, տիրապետել համապատասխան գիտելիքներին և իդեալական պայմաններում աշխատել մուլտիդիսցիպլինար թիմի կազմում: Վկայությունները, որոնք հաստատում են

համապատասխան ախտորոշումը և բուժումը, հատկապես AFAP և FAP համար, զարգանում են, և նոր արդյունքները կարող են փոփոխել բուժման մոտեցումները:

Ռիսկի խմբերի ընդանեկան սկրինինգ

1. Հայտնաբերված մուտացիայով պացիենտների ընտանիքի անդամները ենթարկվում են մուտացիայի նկատմամբ սկրինինգի: Երեխաների և գենետիկ հետազոտությունից հրաժարվող անձանց դեպքում, խորհուրդ է տրվում էնդոսկոպիկ վերահսկողությունը անցկացնել այնքան ժամանակ մինչև կիրականացվի գենետիկական հետազոտություն կամ ախտորոշումը պարզ կլինի ֆենոտիպի հիմման վրա: Առանց մուտացիայի ռիսկի խմբի անդամները պետք է ենթարկվեն մուտացիայի ինչպես միջին ռիսկի խմբի բնակչությունը: (Խիստ խորհուրդ, չափավոր որակի ապացուցողականության, 1B):

Երբ ընտանիքում առաջին անգամ ախտորոշվում է FAP-ով հիվանդ [պրոբանդ], ցուցված է գենետիկական հետազոտություն: Եթե մուտացիան հայտնաբերվում է պրոբանդի մոտ, ապա նրա բոլոր հարազատները ենթակա են սկրինինգ հետազոտության մուտացիայի վերաբերյալ: Այս գործնառնական ավելի մատչելի և արագ է, քան բազմագենային պանելային հաջորդականության որոշումը: Շատ հեղինակներ խորհուրդ են տալիս երեխաներին հետազոտել սեռական հասունացման շրջանում, քանի որ քաղցկեղը հազվադեպ է հայտնաբերվում մինչ այդ տարիքը: Հետազոտությունների արդյունքները փաստում են որ մինչև 9 տարեկան FAP-ով պացիենտների մոտ հաստ աղու քաղցկեղի զարգացման դեպքեր չեն հայտնաբերվել: Պոլիպոզով պացիենտների 5 եվրոպական ռեգիստրների ընդհանրացված տվյալների համաձայն 0,2%-ի մոտ քաղցկեղը զարգացել է մինչև 15 տարեկանը, իսկ 1,3%-ի մոտ՝ մինչև 20 [6]: 26 ռեեստրների հարցումը ցույց տվեց մինչև 17 տարեկանը ինվազիվ քաղցկեղի 1 դեպք [25]:

FAP-ի երկու առանձնահատկություն օգնում են մշակել ռացիոնալ սկրինինգային ստրատեգիաներ.

1. ուղիղ աղին համարյա միշտ ախտահարվում է դասական FAP-ի ժամանակ,

2. չնայած պոլիպները զարգանում են ավելի երիտասարդ տարիքում՝ չկան հստակ ապացույցներ, որ պոլիպից մինչև ինվազիվ քաղցկեղ պրոգրեսիվումը արագացել [26]: Դասական FAP-ով պացիենտների երեխաների մոտ, սկսած 10 տարեկանից, կարող է անցկացվել սկրինինգ հետազոտություն ճկուն սիգմոիդոսկոպի միջոցով: Պոլիպներից պետք է վերցվեն նմուշներ, քանի որ երեխաների մոտ ավշային ֆոլիկուլկները արտահայտված են, և էնդոսկոպիկ սխալմամբ կարող են գնահատվել որպես ադենոմա: Առանց ապացույցների պոլիպոզի դեպքերը պետք է անցնեն հետազոտություն ամեն 2 տարին մեկ: Հիվանդ անձանց երեխաների շրջանում, ովքեր հասուն տարիքում չեն ունենում պոլիպոզի ֆենոտիպ կամ դրական գենետիկական անալիզներ, կան որոշման հարցում առաջնորդվելու անբավարար տվյալներ: Այս դեպքում ավելի խելամիտ է ավելի ուշ պատանեական տարիքում ճկուն սիգմոիդոսկոպիան փոխարինել կոլոնոսկոպիայով և անցկացնել ամեն 2 տարին մեկ, մինչև 20 տարեկան: Եթե մինչ այդ ադենոմաներ չեն հայտաբերվում, ապա հետազոտման ինտերվալները կարող են աստիճանաբար երկարացվել: Երեխաներին, ում մոտ ճկուն սիգմոիդոսկոպիայով հայտնաբերվել են պոլիպներ, կատարվում է կոլոնոսկոպիա՝ պոլիպոզի ծանրության աստիճանը որոշելու նպատակով: Նրանք կարող են մինչև չափահաս դառնալը հետաձգեն վիրահատական միջամտությունը՝ հիմնվելով չափավոր ապացուցողական տվյալների վրա: Հետվիրահատական սկրինինգը պետք է անցկացվի համաձայն ստորև նշված ցուցումների:

Թուլացած FAP-ի սկրինինգային ծրագրերի վերաբերյալ կան ոչ լիարժեք տվյալներ: Այս մուտացիաների հետ զուգակցված հաստ աղու քաղցկեղը հանդիպում է նշանակալի քիչ, և ուղիղ աղին կարող է չախտահարվել: Երիտասարդ անհատների մոտ հաճախակի կատարվող ճկուն սիգմոիդոսկոպիան կարող է լինել ոչ ադեկվատ: AFAP-ի երկու հետազոտությունների արդյունքները ցույց չտվեցին քաղցկեղի զարգացում մինչև 20 տարեկանը, իսկ ամենաերիտասարդը հայտնաբերվել էր 24 տարեկանում

[15,27]: Հետազոտական տվյալները և փորձագիտական գնահատականը պաշտպանում են կոլոնոսկոպիայի անցկացումը 2 տարին մեկ անգամ սկսած 20 տարեկանից մինչև՝

1.պրոֆիլակտիկ վիրահատության անցկացում,

2.գենետիկական հետազոտությունը ապացուցում է ընտանեկան հայտնի մուտացիայի բացակայությունը:

Քանի որ սկրինինգը սկսվում է ավելի ուշ տարիքում քան դասական FAP-ի դեպքում, և AFAP-ի ժամանակ նկատվում է ուղիղ աղու պահպանում, ուստի կոլոնոսկոպիան գերադասելի է ճշգրիտ իդենտիֆիկացման համար, քան ճկուն սիգմոիդոսկոպիան: Բացի կլինիկական ախտորոշում հաստատումից, էնդոսկոպիկ եղանակով պոլիպների հեռացումը կարող է հետաձգել կամ վերացնել պրոֆիլակտիկ վիրահատության անհրաժեշտությունը: Հետազոտությունների տվյալները փաստում են, որ չկան հստակ սահմանված հետազոտման ինտերվալներ: Հետպոլիպեկտոմիայի գոյություն ունեցող ընդհանուր դրոյթները կարող են փոփոխվել ավելի հաճախ անցկացվող հետազոտությունների, եթե պոլիպների էնդոսկոպիկ հեռացումը համարվում է բուժման պլան, քանի որ պոլիպների քանակը կարող է արագ ավելանալ և կարող է բաց թողնվեն բարակ ադենոմաները:

FAP և AFAP վիրահատական բուժում

1.Կոլպրոկտէկտոմիան իլեոստոմայով կամ իլեո-հետանցքային բերանակցումով համարվում են ընտրության միջոց բազմաթիվ ռեկտալ ադենոմաներով պացիենտների դեպքում՝ օպտիմալ ժամկետների անհատականացումով: (Խիստ խորհուրդ, չափավոր որակի ապացուցողականության, 1B)

FAP-ով պացիենտների ստամոքս-աղիքային ուղու ստորին հատվածների բուժման նպատակը կանխարգելել քաղցկեղից մահացությունը և բարձրացնել կյանքի որակը: Դասական FAP-ով պացիենտների մոտ կոլոնոսկոպիկ եղանակով

ադենոմաների հեռացումը չի կարող բացառել քաղցկեղի զարգացումը, այդ պատճառով անհրաժեշտ է ուսկային էպիթելի հեռացումը: 2 որոշում, որոնք պետք է ընդունվեն պացիենտների մոտ՝ վիրահատության ժամկետների և տիպի վերաբերյալ: Վիրահատության ժամկետներ և ճիշտ գործելակերպ ընտրելու հարցում պետք է հաշվի առնել մի քանի գործոններ: Բացի ավանդական ցուցանիշներից, ինչպիսիք են բժշկական ուղեկցող հիվանդությունները և սննդակարգը, վիրահատության ժամկետների և բնույթի ընտրման համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել հիվանդի ինտելեկտուալ և էմոցիոնալ զարգացվածության աստիճանը: Կան 4 վիրահատական տարբերակներ՝ ամբողջական կոլեկտոմիա իլեոտեկտալ բերանակցման [IRA] ձևավորումով, կոլպրոկտեկտոմիա հետագա իլեոանալ բերանակցման ձևավորումով [IPAA], կոլպրոկտեկտոմիա լորձաթաղանթի հեռացումով և հետագա պահեստոցով իլեոանալ բերանակցման ձևավորումով, ամբողջական կոլպրոկտեկտոմիա վերջնական իլեոստոմայի ձևավորումով:

Չկան IRA և կոլպրոկտեկտոմիան հետագա IPAA-ի հետ համեմատող ռանդոմիզացված հետազոտություններ: 12 չռանդոմիզացված հետազոտությունների մետաանալիզը ցուցադրում է յուրաքանչյուր տարբերակի անհատական արժանիքները [29]: Ընդհանուր որովայնային կոլեկտոմիային և ուղիղ աղու պահպանմանը նպաստող գործոնները ներառում են ուղիղ աղին խնայելու, շեքահատման, սեռական դիսֆունկցիայի, անպտղության բացառման ցանկությունը: Գործոնները որոնք նպաստում են կոլպրոկտեկտոմիա IPAA-ով իրականացմանը, ներառում են ուղիղ աղու քաղցկեղի առկայությունը, ուղիղ աղու պոլիպներով մեծ ծանրաբեռնվածությունը՝ 20ից ավել ադենոմա, բարձր աստիճանի դիսպլազիայով ադենոմա, լայն ադենոմա>30մմ, կամ ծանրաբեռնված ընտանեկան ֆենոտիպ՝ > 1000 ադենոմա:

Կա ադենոկարցինոմայի զարգացման քիչ հավանականություն IPAA-ից հետո՝ ներկայումս գրականությունում նշվում է երկու տասնյակ գրանցված դեպքերի մասին [30-32]: Այս դեպքերի մեծ մասը դրանք մնացորդային ուղիղաղիքային կամ անալ-անցումային հատվածի [ATZ] լորձաթաղանթի քաղցղեկն են: IPAA-ի

իրականացումը հետագա ATZ հեռացումով և պահեստոցային բերանակցման ձևավորումով ընտրության հարցը պետք է քննարկվի: Պահեստոցային բերանակցման առավելությունը հանդիսանում է ATZ հետվիրահատական ադենոմաների հաճախականության նվազումը [33]: ATZ նեոպլազմաների վերաբերյալ խոշորագույն հետազոտական տվյալները ընդգրկում են 206 պացիենտ, որոնց հետևել են 10,3 տարվա ընթացքում: Ադենոմայի զարգացման ռիսկը IPAA դեպքում 10 տարի անց կազմում է 22% լորձաթաղանթի հեռացման դեպքում և 51% կարված IPAA-ի դեպքում: 97 պացիենտների մոտ՝ էնդոսկոպիկ վերահսկողությունից ոչ պակաս քան 1տարի անց, 5 ռեեստրներից ստացված միասնական տվյալները համեմատում են կարված IPAA 35 հիվանդի լորձաթաղանթի հեռացումով 62 հիվանդի հետ [35]: Պոլիպի զարգացման ռիսկը IPAA դեպքում 7 տարի անց կազմում է 31% կարված IPAA-ից հետո և 10% լորձաթաղանթի հեռացումից հետո: Չկան ATZ քաղցկեղի դեպքերով պացիենտներ: Այս թեմայի վերաբերյալ Կոկրանյան հետզոտության ուղեցույցները հրապարակվել են 2014 թվականին, սակայն մինչ օրս չկան հրապարակված քննության տվյալներ [36]: Մի շարք հետազոտություններից ստացված լրացուցիչ, անորակ տվյալները տալիս են չհամակնոդ եզրահանգումներ քաղցկեղի պրոֆիլակտիկայի և ֆունկցիոնալ հետևանքներում մուկոզէկտոմիայի դերի մասին: Սակայն առկա ապացույցները չեն պաշտպանում ռուտինային մուկոզէկտոմիան, եթե մնացորդային ռեկտալ մանժետը չի պարունակում պոլիպներ և կարող է հետազոտվել: Պետք է իրականացվի մնացորդային ռեկտալ և ATZ լորձաթաղանթի, աղիքային գրպանիկի ամենամյա էնդոսկոպիկ հետազոտություն: Կարելի է դիտարկել վերջնական իլեոստոմայով ընդհանուր կոլպրոկտէկտոմիան այն պացիենտների համար, որոնց մոտ առկա է սֆինկտերի անբավարարություն, անկղապահություն, ուղիղ աղու դիստալ քաղցկեղ, ճառագայթում պահանջող քաղցկեղ կամ իլեոնալ պահեստոցի ֆունկցիոնալ սահմանափակումներից խուսափելու ցանկություն: Չնայած լապարասկոպիկ կոլպրոկտէկտոմիան ունի որոշակի պոտենցիալ առավելություններ ավանդական բաց վիրահատության հետ համեմատած, կա

գրանցված միայն մեկ ռանդոմիզացված հետազոտություն[բաց և լապարասկոպիկ վիրահատությունների համեմատության, ներառյալ խոցային կոլիտով և FAP պացիենտներ], որը ցույց է տալիս համադրելի արդյունքներ [37]: Լապարասկոպիկ մոտեցման անվտանգությունը և պիտանելիությունը ցուցադրող մի քանի չռանդոմիզացված հետազոտություններ չեն հանդիսանում բավարար մեթոդներից որևէ մեկը առաջնահերթ համարելու համար: Այս թեմայի շուրջ Կոկրանովյան հետազոտության արդյունքները չեն ցուցադրում նշանակալի տարբերություններ հիվանդացության, լավացման և բարդությունների վերաբերյալ, բայց հայտնում են որ կոսմետիկ արդյունքը լապարասկոպիկ մոտեցման դեպքում ավելի լավ է [38]:

2. Ամբողջական կոլեկտոմիա, հետագա իլեոռեկտալ բերանակցումի ձևավորումով, կարող է առաջարկվել հարաբերականորեն պահպանված ուղիղ աղիքով պացիենտներին, եթե բոլոր ռեկտալ ադենոմաները>5մմ, կարող են հեռացվել էնդոսկոպիկ եղանակով: (Խիստ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 1C)

Մինչև վերականգնողական կոլպրոկտէկտոմիան պացիենտները սովորաբար ենթարկվում էին ամբողջական կոլեկտոմիայի՝ հետագա իլեոռեկտալ բերանակցումի ձևավորումով, ենթարկվելով ռեկտալ քաղցկեղի ռիսկի՝ իլեոստոմայից խուսափելու պատճառով: Քանի որ այսօր վերականգնողական կոլպրոկտէկտոմիան բավականին հասանելի է, ուղիղ աղու պահպանման հարցը որոշվում է ֆունկցիոնալ առանձնահատկություններից և պոլիպոզի ֆենոտիպից կախված [1,39,40]: Ամբողջական կոլեկտոմիայի ենթարկված FAP ուղիղ աղու քաղցկեղի վերաբերյալ հետազոտությունները պետք է կատարել ավելի ուշադիր, եթե պացիենտները ենթարկվել են վիրահատության մինչև վերականգնողական կոլեկտոմիայի իհայտ գալը: 4 եվրոպական կենտրոններ գնահատել են իլեոռեկտալ բերանակցումը ունեցող 776 պացիենտների, որոնցից 576 մինչև իլեոնալ պահեստոցի ներդնումը և 200 այդ տարբերակի օգտագործումից հետո [41]: Կապլան-Մեյերի անալիզի օգնությամբ հայտնաբերվել է, որ ուղիղ աղու

քաղցկեղի ռիսկը կազմում է 10% մինչև իլեռանալ պահեստոցի ներդնումը և 2% դրանից հետո: Իլեռոեկտալ բերանակցում առաջարկող ամենից հաճախ չափանիշը ուղիղ աղու պոլիպային ծանրաբեռնվածությունն է: FAP-ով 213 պացիենտների Church-ի ընտրանքային հետազոտությունում [42] ուղիղ աղի պահպանող վիրահատության ենթարկված 165 հիվանդից 128-ի մոտ պոլիպների թիվը <20 էր, իսկ 37 ի մոտ >20: Ուղիղ աղու քաղցկեղի հաճախականությունը <20 պոլիպների դեպքում 1,6% էր, >20 դեպքում 10,8%: Սինգապուրի պոլիպոզների ռեեստրի ընտրանքային հետազոտության տվյալները հաղորդում են, որ առանց ռեցեդիվներ ապրելիության ցուցանիշը չի տարբերվում իլեռոեկտալ բերանակցումի օգտագործումից՝ հետագա 98 ամիսների վերահսկողությունից հետո: Քիչ հավանական է որ կանցկացվի հետազոտություն, որը կհամեմատի իլեռոեկտալ և իլեռանալ բերանակցումի ֆունկցիոնալ և ուռուցքաբանական արդյունքները, քանի որ մարդկանց մեծ մասը, ում մոտ կարող էր իրականացվել իլեռոեկտալ բերանակցումը նախընտրում են ուղիղ աղի պահպանող վիրահատություն: Ամեն դեպքում հետազոտության տվյալները հաստատում են ուղիղ աղու հեռացման ֆունկցիոնալ առավելությունը՝ ներառյալ անկղապահության, միզային և սեռական դիսֆունկցիայի իջեցումը, ինչպես նաև միափուլ վիրահատության և իլեոստոմայից խուսափելու մեծ հավանականությունը: Օգտագործելով ուղիղ աղի պահպանող վիրահատության ընթացիկ հետազոտության չափանիշները՝ ավելի հաճախ 20-ից քիչ ադենոմաներ, իլեռոեկտալ բերանակցումը ունի այդ հետազոտությունների հավանությունը: Պահանջվում է ուղիղ աղու ամենամյա վերահսկողություն: Ցելեկօքսիբի և սուլինդակի օգտագործմամբ քիմապրոֆիլակտիկան կարող է քննարկվել հետազոտությունների հիմման վրա, որոնք ցույց են տալիս առավելությունները 12-մատնյա աղու ադենոմայի բուժման մեջ:

MYH –սոնգացված պոլիպոզ

1. MAP-ի ախտորոշումը պետք է ի նկատի ունենալ այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն կոլոռեկտալ պոլիպոզ (>20 կյանքի ընթացքում): (Խիստ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 1C):

MAP-ը առտոսում ռեցեսիվ ժառանգվող կոլոռեկտալ պոլիպոզի ախտանիշ է, առաջացած երկալլել սաղմնային մուտացիայից, MYH գենի հիմնական բացակայության ժամանակ, որը տեղակայված է քրոմոսոմ 1-ում [13]: Քանի որ առտոսում ռեցեսիվ ժառանգումը պահանջում է, որ ախտահարված անձինք ունենան երկալլել մուտացիա, նրանց ծնողներից երկուսն էլ պետք է լինեն նվազագույնը միալլել կրողներ: Եթե այդպես է, ապա ախտահարված անձնանց քույրերը և եղբայրները ունենում են երկալլել մուտացիայի 25% հավանականություն և ախտահարված անձանց երեխաները կլինեն հետերոզիգոտ: Պարզ չէ միալլել մուտացիայով անձինք ունեն արդյոք կոլոռեկտալ նեոպլազիայի բարձր ռիսկ թե ոչ [43,44]: Եվրոպական բազմակենտրոն ուսումնասիրությունների հսկված դեպքերի ուսումնասիրությունը հաշվարկված պոպուլյացայում բացահայտել է կոլոռեկտալ քաղցկեղի ստանդարտացված մակարդակը 2.12 [45]: Քանի որ ներկայացված աճը մոտավորապես նույնն է կամ ավելի ցածր է քան առաջին կարգի ազգականների համար սպորադիկ կոլոռեկտալ քաղցկեղի ժամանակ ներկայացված ավելացված ռիսկը, այս անձինք պետք է հետազոտվեն նույն կերպ ինչպես մարդիկ, ովքեր ունեն առաջին կարգի մեկ ախտահարված հարազատի դեպք: Պոպուլյացիայում արված ընտրանքային հետազոտությունները տրամադրում են ամենալավ համշվարկը միալլել MYH մուտացիաների տարածվածության մասին, ենթադրաբար բնակչության 0.7-1%-ը [44,46-49]: Պոլիպների քանակը կարող է չհամընկնել երկալլել MYH մուտացիաների տարածվածության հետ, ինչպես APC մուտացիաների դեպքում, դժվար դարձնելով MAP-ի համար հետազոտությունների հանձնարարումը՝ հիմնված պոլիպների հատուկ քանակի վրա: Չնայած մի շարք զեկույցներ մեջբերում են 10 պոլիպների շեմը որպես գենետիկական թեստի ցուցիչ, Քաղցկեղի Ազգային Համապարփակ ուղեցույցները հասել են 20 պոլիպների շեմին [2-6,13,47,50]: Մինչդեռ ընդունելով սահմանափակ փաստերը, որոնք աջակցում են պոլիպների հատուկ քանակի հեռացումը, պետք է հաշվի առնել, որ MAP-ի համար արվող գենետիկական թեստը պետք է կատարվի կյանքի

ընթացքում >20 պոլիպների առկայության դեպքում: Քանի որ գենետիկական թեստերի մեծ մասն այսօր արվում է բազմագեն պանելներում, հիվանդերը որոնք հետազոտվել են հաստ աղիքային պոլիպոզ ախտանիշի համար, հավանական է որ ունեն APC և MYH սկզբանական գենետիկական գնահատման ժամանակ:

2. Երկալլել MYH մուտացիայով պացիենտները տարեկան կոլոնոսկոպիայի և պոլիպեկտոմիայի կարիք ունեն, այնքան ժամանակ մինչև աղենոման կարող է հսկվել էնդոսկոպիկ եղանակով: Ախտահարված անձի քույր-եղբայրները և երեխաները կարիք ունեն հետազոտվելու MYH-ում ընտանեկան մուտացիայի համար: Նրանք ովքեր չեն թեստվորվել, պետք է անցնեն կոլոնոսկոպիկ հետազոտություն ամեն 2 տարին մեկ՝ սկսած 20 տարեկանից (Թույլ խորհուրդ, չափավոր որակի ապացուցողականության 2B):

Հիմնականում, կոլոռեկտալ MAP ֆենոտիպը նմանվում է թուլացված FAP-ին: Բայց երկալլել մուտացիայով անձինք կարող են հանդես գալ ակնհայտ սպորադիկ քաղցկեղով, որպես երիտասարդ տարիքի քաղցկեղ կամ նույնիսկ նմանվելով Լինչի ախտանիշին: Կոլոռեկտալ քաղցկեղի միջին տարիքը MAP-ով պացիենտների մոտ 47 տարեկանն է [տարիքը տատանվում է 29-72 տարիքային խմբերում] [51-55]: MYH-ի մուտացիայով պայմանավորված կոլոռեկտալ քաղցկեղը մինչև 30 տարեկանը հազվադեպ է դիտվում, ավելի ցածր քանակի պոլիպների պատճառով հնարավոր է պոլիպների էնդոսկոպիկ մաքրումը որոշ պացիենտների մոտ: Ուղիղ աղիքային քաղցկեղը հազվադեպ է MAP-ում: Պոպուլյացիայում իրականացված կոլոռեկտալ քաղցկեղով 9268 պացիենտների շրջանում անցկացված հետազոտությունը պարզել է երկալլել MYH մուտացիայով 27 հիվանդի, ովքեր ունեցել են ուղիղ աղիքի քաղցկեղի սպասվածից ավելի քիչ աստիճան համեմատած սպորադիկ դեպքերի հետ [56]: Նիդերլանդներում կատարված արձանագրությունների հիման վրա արված կոհորտային հետազոտությունը ապացուցել է, որ MAP-ասոցացված քաղցկեղների 62%-ը տեղակայվում են պրոքսիմալ հատվածից դեպի փայծախային ծունկը [52]: MAP-ով պացիենտների մոտ արագացված աղենոմատոզ-կարցինոմայի աճի պատճառով երկալլել MYH մուտացիայով պացիենտները և նրանց քույր-

եղբայրները ովքեր թեստավորված չեն, պետք է ամեն տարի անցնեն կոլոնոսկոպիկ հետազոտություն սկսած 20 տարեկանից [52]: Ճկուն սիգմոիդոսկոպիան ընդունված չէ սքրինինգի համար, հաստ աղիքի պրոքսիմալ քաղցկեղի բարձր հաճախականության պատճառով:

3.Երկալլել MYH մուտացիայով պացիենտների վիրահատության ժամանակացույցն ու տեսակը կախված է պոլիպների մաքրման կարողությունից, ուղիղ աղիքի պոլիպների քանակի և մալիգնիզացիայի առկայությունից: (Թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 2C)

Երկալլել MYH մուտացիայի շրջանակում կյանքի ընթացքում կոլոռեկտալ քաղցկեղի առաջացման ռիսկը քիչ է հստակեցված, բայց պոպուլյացիայում արված հետազոտությունով հաշվարկվել է կոլոռեկտալ քաղցկեղի 28 անգամ զարգացող ռիսկ, ընդհանուր պոպուլյացիայի համեմատությամբ հաշվարկված առաջացումը (կոլոռեկտալ քաղցկեղի առաջացումը) 50տ - 19%, 60 - 43%, 80-80% [56]: Չկան բավարար տվյալներ յուրահատուկ վիրահատական եղանակ խորհուրդ տալու բոլոր պացիենտների համար և MAP ֆենոտիպը տարբերվում է այնքան, որ ստանդարտ վիրահատությունը սահմանելը սխալ է: Գրանցամատյանների ռետրոսպեկտիվ վերանայումը, որը ներառում է 2 նույն ընտանիքի պատկանող քաղցկեղները, բացահայտել են 14 պացիենտների մոտ: Մեկին կատարվել էր կոլպրոկտեկտոմիա ծանր պոլիպոզի համար, 2-ն կոլպրոկտեկտոմիա ուղիղ աղիքի քաղցկեղի և պոլիպոզի համար և 11ն կոլեկտոմիա բարակաղիք-ուղիղաղիքային բերանակցումով: Բոլոր պացիենտները հսկվում էին տարեկան պրոկտոսկոպիայով, առնվազն 5 տարի տևողությամբ (2-23տ շրջանում) և ոչ մի հիվանդի մոտ չի զարգացել ռեկտալ քաղցկեղ: Չնայած պոլիպները հազվադեպ էին գտնվում միջինը 1.52 ադենոմա տարի/հիվանդ, նրանք բոլորն էլ հաջողությամբ հսկվում էին էնդոսկոպիկ մասնահատմամբ: Կոլոռեկտալ քաղցկեղը պետք է բուժվի օնկոլոգիական սկբունքներին համաձայն՝ կանխարգելման նպատակով դեպքից դեպք արված լայնածավալ մասնահատումներով: MAP-ով և ուղիղ աղիքային խնայողական վիրահատությունով պացիենտներին առաջարկվում է կոլեկտոմիա՝ բարակաղիք-

ուղիղաղիքային բերանակցումով [57,58]: Բարձր պոլիպային ծանրաբեռնվածության դեպքում, երկարատև հաստաղիքային էնդոսկոպիկ հսկողությունը, ընդհանուր առմամբ, հաջող չէ, բայց կարող է ընտրված դեպքերում ցածր պոլիպային ծանրաբեռնվածության դեպքում դիտարկվել [59]:

Արտաաղիքային դրսևորումներ

12-մատնյա աղու նորագոյացությունների սկրինինգ

1. FAP-ով և AFAP-ով պացիենտների 12-մատնյա աղու ադենոմաների սկրինինգը պետք է սկսվի տարրական էզոֆագոդուոդենոսկոպիայից, 20 - 25 տարեկանից սկսած, հետագա հետազոտություններով՝ կախված էնդոսկոպիայի պատասխաններից: (Խիստ խորհուրդ, չափավոր որակի ապացուցողականության, 1B)

Երեք պրոսպեկտիվ և բազմաթիվ ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ օժանդակում են 12-մատնյա աղու սկրինինգին՝ 12-մատնյա աղու պոլիպոզը հայտնաբերելու նպատակով [60-62]: Երկտարյա վերին էնդոսկոպիայի օգնությամբ սկրինինգի ենթարկված 368 FAP-ով պացիենտների եվրոպական բազմանացիոնալ պրոսպեկտիվ հետազոտություն ցույց տվեց, որ 12-մատնյա աղու ադենոմայի գումարային հաճախականությունը 70 տարեկանում կազմում է 90%, իսկ 12-մատնյա աղու քաղցկեղի հաճախականությունը 4,5% [60]: Չնայած դա 100-300 անգամ բարձր է քան ընդհանուր պոպուլյացիայում, ցածր բացարձակ հիվանդացությունը և ադենոմայից մինչև կարցինոմա ընկած երկար ժամանակահատվածը դժվարեցնում են հետազոտությունների մշակումը, որոնք ցույց կտան էնդոսկոպիկ սկրինինգի հիմման վրա քաղցկեղով հիվանդացության իջեցումը: 12-մատնյա աղու քաղցկեղը հազվադեպ է հանդիպում մինչև 30 տարեկանը, և սիմպտոմների բացակայության դեպքում, սկրինինգը կարող է սկսվել 20-25 տարեկանում: Քաղցկեղի զարգացման Սպիգելմանի դասակարգումը հիմնված է պոլիպների թվի, չափերի, հիստոլոգիայի և

դիսպլազիայի աստիճանի վրա [Աղյուսակ 2,3] [63]: Չնայած նրան, որ ընտրողական պոլիպեկտոմիա/ամպոլեկտոմիայով վերահսկումը իջեցնում է ըստ Սպիգելմանը միավորները, կասկածի տակ է դրվում էնդոսկոպիկ պոլիպեկտոմիայի դերը քաղցկեղի կանխարգելման մեջ: 10 տարվա ընթացքում պրոսպեկտիվ հետահսկվող 114 հոգանող ընտրանքի հետազոտությունը ցուրց տվեց, որ 114-ից 6-ի մոտ [5.2%] զարգացել է քաղցկեղ, սակայն այն պացիենտները, ովքեր ունեին ավելի զարգացած պոլիպներ [Սպիգելման IV]՝ 11-ից 4-ի մոտ [38%] զարգացավ քաղցկեղ: Սա խոսում է այն մասին որ էնդոսկոպիկ բուժում կարելի է անցկացնել Սպիգելման I-III աստիճանի դեպքում, իսկ դուոդենեկտոմիայի մասին մտածում են Սպիգելման IV աստիճանով պացիենտների դեպքում [64]: FAP-ով պացիենտների պրոսպեկտիվ ընտրանքային էնդոսկոպիկ մոտեցմամբ իրականացված Տորոնտոյի էնդոսկոպիկ վերահսկման ծրագիրը ցույց տվեց, որ ուռուցքի զարգացումը եղել է դանդաղ՝ միջինը 15 տարի սկզբնական էնդոսկոպիայից հետո, և հանդիպել է 167 պացիենտներից 6ի մոտ [3%] [65]: Չնայած սկրինինգը հարմար է հիվանդության վաղ ախտորոշման և զարգացման դանդաղեցման համար, մնում է անհայտ, արդյոք հնարավոր է 12-մատնյա աղու քաղցկեղի բոլոր դեպքերի էնդոսկոպիկ կանխարգելումը: Սկրինինգի սկսելու օպտիմալ տարիքը հիմնված է կոնսենսուսային կարծիքի վրա, իսկ հետագա էնդոսկոպիաների կատարման հնտերվալը կախված է ՍԱՏի վերին հատվածների առաջնային էզոֆագեդուոդենոսկոպիայի արդյունքներից: Եղած ապացույցները ընդունում են էՖԳԴՍ 5 տարին մեկ նորմալ արդյունքներից հետո, 2-3 տարին մեկ Սպիգելման I, 1-2 տարին մեկ Սպիգելման II, 6-12 ամիսը մեկ Սպիգելման III աստիճանի համար: Սպիգելման IV պացիենտների դեպքում անհրաժեշտ է էնդոսկոպիկ հետազոտության և վիրահատական եղանակի մասին մուլտիդիսցիպլինար խմբի կողմից անհատականացված որոշումների ընդունումը:

Աղյուսակ 2.Սպիգելմանի դասակարգում.Դուոդոնալ ադենոմատոզի

դասակարգման կառուցվածք

Պոլիպ	1 միավոր	2միավոր	3միավոր
Քանակը	<4	5-20	>20
Չափը	0-4մմ	4-10մմ	>10մմ
Հիստոլոգիա	Տուբուլյար	Թարթչատուբուլյար	Թարթչային
Դիսպլազիա	Թույլ	Չափավոր	Խիստ

Աղյուսակ 3. Սպիգելմանի դասակարգում. Դուոդենալ հետազոտման

հաճախականություն

Սպիգելմանի դաս	Գումարային միավորներ	Հետազոտման հաճախականություն
0	0	Ամեն 4 տարին
I	≤4	Ամեն 2-3 տարին
II	5-6	Ամեն 1-3 տարին
III	7-8	Ամեն 6-12 ամիս
IV	9-12	Մասնագիտացված ստուգում 3-6 ամիսը մեկ Վիրաբուժական գնահատում Ամբողջական մուկոզէկտոմիա կամ դուոդենէկտոմիա կամ Whipple միջամտություն, եթե ընդգրկվել է դուոդենալ պտկիկը

Վահանաձև գեղձի հիվանդությունների սկրինինգ

1. Բացի ֆիզիկալ զննումից FAP-ով պացիենտների՝ հատկապես կանանց մոտ, անհրաժեշտ է անցկացնել վահանաձև գեղձի հիվանդությունների սկրինինգ ուլտրաձայնով: (Թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 2C)

Վահանաձև գեղձի քաղցկեղը հանդիպում է FAP-ով պացիենտների՝ հիմնականում կանանց, մոտ 1%ից - 2% դեպքերում, համեմատած ընդհանուր պոպուլացիայի 0,2%ի հետ [67-73]: Չկան ֆիզիկալ զննման և ուլտրաձայնի միջոցով սկրինինգի մոտեցման վերաբերյալ արված պրոսպեկտիվ հետազոտություններ: FAP-ով 192 պացիենտների ունիվերսալ հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ 72-ի մոտ [38%] հայտնաբերվել է վահանագեղձի հանգույց, իսկ 5-ի մոտ [2.6%] վահանագեղձի քաղցկեղ [74]: Հետագա հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սկրինինգը օգնում է ավելի քիչ քանակով դրական լիմֆատիկ հանգույցների ընդգրկումով փոքր ուռուցքների բացահայտմանը [75]: 50 պացիենտների՝ ում անցկացվում էր ուլտրաձայնային քննություն, ունիվերսալ սկրինինգի արդյունքում՝ 7-ի մոտ [14%] կատարվել է բարակասեղային ասպիրացիա և 2-ի մոտ [4%] հայտնաբերվել է վահանագեղձի պապիլյար քաղցկեղ [76]: Հիմնված լինելով վահանագեղձի քաղցկեղի բարձր ռիսկի վրա՝ սկրինինգը պետք է քննարկվի պացիենտների՝ հատկապես կանանց, համար: Լրացուցիչ տվյալները անհրաժեշտ են սկրինինգը սկսելու տարիքը և հետազոտությունների ինտերվալը որոշելու համար:

MAP արտադիքային դրսևորումները

1.ՍԱՏ վերին հատվածների էնդոսկոպիան խորհուրդ է տրվում պացիենտներին՝ սկսած 30 տարեկանից: Հետազոտությունների հետագա ինտերվալը հիմնված է էնդոսկոպիայով ստացված արդյունքների վրա: (Թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 2C)

MAP արտադիքային դրսևորումները ներառում են 12-մատնյա աղու և այլ աղիների քաղցկեղի, ինչպես նաև արտադիքային նեոպլազիաների զարգացման

ռիսկը: Եվրոպական կենտրոնների բազմակենտրոն ընտրանքը, որը ընդգրկում է 276 հիվանդ 181 ընտանիքից, որոշել է 12-մատնյա աղու պոլիպների տարածվածությունը 17%-ի և 12-մատնյա աղու քաղցկեղի զարգացման ռիսկը 4%-ի մոտ: 12-մատնյա աղու ադենոմաների հաճախականությունը ցածր է, քան FAP-ի դեպքում, բայց ավելի բարձր է քան ընդհանուր պոպուլյացիայում: Խորհուրդ է տրվում ՍՍՏի վերին հատվածների՝ այդ թվում 12-մատնյա աղու և ամպուլայի, էնդոսկոպիա, օգտագործելով կողմնային տեսադաշտով էնդոսկոպ, սկսած 30 տարեկանից [2,3]: Վերահսկողական հետազոտությունների հաճախականությունը կախված է ադենոմաների քանակից, չափից, հիստոլոգիայից և դիսպլազիայի աստիճանից [Սպիգելմանի դասակարգում] [աղյուսակ 2 և 3] [63]: Սպիգելմանի չափորոշիչների օգտագործումը մշակված չէ MAP-ի համար և վերցված է FAP տվյալներից: Չնայած կարող է դիտվել ձվարանների, միզապարկի և մաշկի քաղցկեղի զարգացման բարձր ռիսկ, այս չարորակ նորագոյացությունների սկրինինգի անցկացման համար տվյալները անբավարար են:

Ներորովայնային դեսմոիդ ուռուցքների վիրաբուժական բուժում

1. Որպես օրենք ներորովայնային դեսմոիդ ուռուցքների դեպքում վիրահատական բուժումը խորհուրդ չի տրվում և պետք է կիրառվի փոքր, լավ տարբերակված ուռուցքների դեպքում, երբ սահմանները հստակ որոշվում են: [Թույլ խորհուրդ, չափավոր որակի ապացուցողականության, 2B]

Դեսմոիդ ուռուցքները համարվում են հիստոլոգիապես բարորակ, սակայն տեղային պոտենցիալ ագրեսիվ ուռուցքներ, որոնք շոշափում են FAP պացիենտների 15%ը: Որովայնի պատի դեսմոիդները պետք է դիտարկել մեզենտերիալ և ներորովայնային դեսմոիդներից առանձին: Այլ պոպուլյացիաների դեսմոիդների տարբերությամբ, FAP ասոցացված դեսմոիդները, որպես կանոն լինում են ներորովայնային՝ ներառյալ փոքր ճարպոնը, և հանդիպում է վիրահատություններից հետո: Հաստ աղու վիրահատության բնույթի և ժամկետների որոշման գլխավոր մասը դեսմոիդների

և կոլեկտոմիայի միջև կապն է: Church [77,78] կողմից առաջարկվել է դեսմոիդների դասակարգման սխեմա, որը ներառում է սիմպտոմները, և որոշում է բուժման անհրաժեշտությունը և մահացությունը [Աղյուսակ 4]: Մի շարք միակենտրոն ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ փորձել են որոշել վիրահատության դերը, սակայն ստանդարտիզացիայի բացակայությունը դժվարեցրել է արդյունքների ընդհանրացումը: Այնուամենայնիվ մի քանի պացիենտների մոտ ռեցիդիվի հավանականությունը բարձր է, իսկ ռեգելցիայի ընդհանուր օգուտը պարզ չէ [79]: Համարյա թե բոլոր հետազոտությունները ռետրոսպեկտիվ են, և նրանցից շատերը ներառում են ինչպես FAP կապված դեսմոիդներ, այնպես էլ FAP անկախ: Ներորովայնային դեսմոիդներ ունեցող 64 FAP հիվանդի մոտ, ովքեր ստացել են բարձր դեղաչափով էստրոգենային ընկալիչների մոդուլյատոր կամ սուլինդակ, անցկացված պրոսպեկտիվ ընտրանքային հետազոտությունը ցուցադրում է ռեգրեսս 85% պացիենտների մոտ, կամ բուժման անհաջողություն՝ վիրահատական բուժման անհրաժեշտությամբ [80]: Ներկայումս անբավարար են տվյալները՝ դեսմոիդների համար կոնկրետ բուժում առաջարկելու համար, սակայն վիրահատական բուժման ցուցումները խիստ սահմանափակ են և կարող է կիրառվել միայն փոքր չափերի, հստակ սահմանազատված ուռուցքների դեպքում:

Աղյուսակ 4. Դեսմոիդ ուռուցքի դասակարգում

Դաս	Սիմպտոմներ	Չափ	Աճի արագություն
I	Ասիմպտոմատիկ	<10սմ	Չկա
II	Թեթև	<10	Չկա
III	Չափավոր, կամ աղիքային/միզային անանցանելիությամբ	10-20սմ	Դանդաղ
IV	Ծանր	>20	Արագ

Աղենոմաների քիմիապրոֆիլակտիկա

1.Պահպանված ուղիղ աղիքով կամ 12-մատնյա աղու հաստատված աղենոմաներով FAP, AFAP և MAP պացիենտները պետք է քննարկվեն սուլինդակով կամ ցելեկոքսիբով քիմիապրոֆիլակտիկայի համար՝ ռիսկ/օգուտ անհատական գնահատումից հետո: [Թույլ խորհուրդ, բարձր որակի ապացուցողականության, 2A]

Շատ պացիենտներ ենթակա են քիմապրոֆիլակտիկայի, որովհետև IPPA կոլաբոկտէկտոմիան կամ կոլէկտոմիան իլեռոեկտալ բերանակցումի ձևավորումով կարող են ռիսկի տակ պահել աղիքային լորձաթաղանթը, իսկ դուողենալ լորձաթաղանթը բոլոր պացիենտների մոտ ռիսկի ենթարկված է մնում: Պետք է նշել, որ չնայած ոչ մի դեղորայք՝ ներառյալ այստեղ նկարագրվածները, թույլատրված չեն Ուտելիքի և դեղորայքի ադմինիստրացիայի կողմից քիմիապրոֆիլակտիկայի համար, որոշ դեղորայքի տեսակներ ուսումնասիրվել են բազմաթիվ կառավարվող ռանդոմիզացված հետազոտություններում և շատ դիտողական ուսումնասիրություններում: [Աղյուսակ 5] [81-96]: Սուլինդակի օգտագործման 4 հետազոտություններից 3-ը դրական արդյունք են ցույց տվել [81-84]: Բացասական արդյունքը առաջնային կանխարգելման փորձն էր այն պացիենտների մոտ, ովքեր ֆենոտիպորեն անփոփոխ էին, բայց ունեին APC մուտացիաներ: Այս եզրակացությունները կիրառելի չեն այն պացիենտների համար, ովքեր ունեն բարձր ներթափանցող պոլիպոզ ֆենոտիպը [84]: Դուողենալ պոլիպի կանխարգելումը սուլինդակի և էրլոթինիբի օգնությամբ գնահատող հետազոտությունը շուտ դադարեցվեց քիմապրոֆիլակտիկայի պլացեբոի նկատմամբ գերազանցության պատճառով, չնայած կար 1 և 2 դասի կողմնակի երևույթների բարձր ռիսկ՝ ներառյալ ակնեյանման ցանը 87% բուժված պացիենտների մոտ[85]: Կատարված 7 փորձերից, որոնք զննում էին սելեկտիվ ցիկլոքսիգենազա 2 ինհիբիտորների դերը, 6-ը ցույց են տվել դրական արդյունքներ [86-92]: Ցելուկոքսիբի և

դիֆտորմեթիլորնիտինի միջազգային ոանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ դիֆտորմեթիլորնիտինի ավելացումը, պլացեբոի հետ համեմատած, անհրաժեշտ է ադենոմաների քանակի քչացման արդյունքի ավելացման համար[91]: Մեկ այլ հետազոտությունում ուսումնասիրվում էր դրական արդյունքներով էյկոզպենտանաթթուն[93]: 3 հետազոտություն ուսումնասիրում են Վիտամին Ց, Վիտամին Ե, կալցիումը կամ կոմբինացիաները՝խառը բայց ընդհանուր բացասական արդյունքներով [94-96]: Էական փաստերը հաստատում են քիմապրոֆիլակտիկայի օգտագործումը այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն պոլիպոզ դուոդենալ ադենոմայով կամ էլ ռիսկային ադիքային լորձաթաղանթ: Սուլինդակը ունի գաստրիտի ավելի բարձր տոկոս քան ցելեկոկսիբը, այն պացիենտների մոտ ովքեր 65 տարեկանից բարձր են, կամ էլ նրանք ովքեր ունեցել են պեպտիկ խոց կամ էլ ովքեր կարիք են զգում ասպիրինի, կորտիկոստերոիդների և անտիկոագուլյանտների օգտագործման այլ բժշկական խնդիրների համար, սուլինդակը սովորաբար տրվում է պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորների հետ [97,98]: Անցանկալի երևույթների ռիսկը կամ ՍԱՏի արյունահոսությունները, ինչպես նաև պահպանման հետ կապված խնդիրները, արժեքը կամ պացիենտի նախասիրությունը, կարող են կանխարգելել քիմապրոֆիլակտիկայի օգտագործումը բոլոր կամ շատ դեպքերում: Կարևոր է նշել, որ քիմապրոֆիլակտիկան չպետք է փոխարինի սովորական էնդոսկոպիկ վերահսկողությամբ, որ քիմապրոֆիլակտիկայի դերը պահպանված ուղիղ աղու մեջ պոլիպների կանխարգելման համար արտոնագրված է դուոդենալ պոլիպների ուսումնասիրություններից և որ երկարատև բուժման արդյունքները լավ ուսումնասիրված չեն:

Առանց հայտնաբերված գենի մուտացիայի պոլիպոզի վերահսկումը և բուժումը

1.Կլինիկական պոլիպոզով պացիենտները՝ առանց հայտնաբերված մուտացիայի, պետք է բուժվեն և հսկվեն ըստ իրենց ֆենոտիպի: (Թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացուցողականության, 2C)

Օլիգոպոլիպոզով պացիենտների 20%-ից 50% չկա մուտացիա՝ հայտնաբերված APC և MYH գեներում [13,99-101]: Մի շարք դեպքերում բացահայտվել են փոփոխություններ, որոնք ընդգրկված չեն գոյություն ունեցող կոմերցիոն հետազոտությունների մեջ, կարող են դեր ունենալ պոլիպոզների զարգացման մեջ, ինչպիսիք են գենային վերադասավորումները, ներառյալ APC, APC մոզաիցիզմը, APC պրոմոտորի մուտացիաները [102-104]: Այլ պացիենտներ կարող են ունենալ հազվադեպ կամ դեռ չճանաչված պոլիպոզների դեպքեր, ինչպիսիք են վերջերս նկարագրված պոլիպոզը՝ պոլիմերազի կորեյացիայի հետ կապված [105]: Բացասական մուտացիայով պոլիպոզով պացիենտների վերահսկումը նկարագրվել է դիտարկողական հետազոտություններում: Նկարագրվել են 27 պացիենտներ՝ բազմաթիվ հաստաղիքային ադենոմաներով, թուլացած պոլիպոզին նման ֆենոտիպով՝ միջինը 51 պոլիպներով: 18 պացիենտներ ենթարկվել (67%) են կոլեկտոմիայի 3.1 տարի դիագնոզի հաստատումից հետո՝ ուռուցքի մասին մտահոգության կամ էլ էնդոսկոպիկ հեռացման անհնարինության պատճառով: Արտաաղիքային տվյալները այս պացիենտների մոտ կարող են ցուցադրել թուլացած պոլիպոզ համախտանիշ՝ ինչպես էՖԳԴՍ - հայտնաբերված պոլիպներ պացիենտների 47% մոտ: APC մուտացիա-բացասական պոլիպոզով պացիենտների երկրորդ դիտողական հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ նրանք ավելի քիչ են հակված արտաաղիքային դրսևորումներին [106]: Գենետիկ շեղման բացակայության դեպքում, խելամիտ է բուժել պացիենտներին ըստ իրենց ֆենոտիպի՝ պահպանելով էնդոսկոպիկ հեռացումը երբ հնարավոր է, անհնրաժեշտության դեպքում անցկացնել կոլեկտոմիա կամ պրոկտոկոլեկտոմիա, եթե դա պահանջվում է պոլիպների թվաքանակից կախված:

4. Հետվիրահատական շրջանի վարում

Հետվիրահատական շրջանում պացիենտներին անցկացվում է՝

- Պարենտերալ խիստ սնուցում մինչ պացիենտի լիարժեք վերականգնումը

- Պահպանված ուղիղ աղիքի և բարակաղիքային պահեստոցի ռադիոլոգիական և էնդոսկոպիկ հետազոտությունը 1-3 ամիս վիրահատությունից հետո

5. Կանխարգելում

Ելնելով հիվանդության ժառանգական բնույթից հստակ կանխարգելման միջոցներ չեն արձանագրվում:

6. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի (հուշաքննության) ցուցանիշներ

Ժառանգական ընտանեական պոլիպոզով պացիենտների վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժ-հաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (*Decision Support System*),
- Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտ (հուշաքննություն) տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ
- Նեղ մասնագետների (կոլոպրոկտոլոգների) պարբերաբար և համահունչ ընդգրկվածությունը Հայաստանի բուժհաստատություններում պացիենտների բուժմանը՝ խորհուրդավորությունների, համայցների, ընդհանուր կատարված վիրահատական միջամտությունների ձևով:

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում պացիենտների համալիր վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Ստորև ներկայացվում են աուդիտի (հուշաքննության) առաջակվող օրինակելի ցուցանիշները.

- պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է պաթոգնոմոնիկ գենետիկական հետազոտություն
- պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է հաստ աղիքի էնդոսկոպիկ հետազոտություն՝ ախտորոշումը հաստատելու համար
- պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է հաստ աղիքի ճառագայթային հետազոտություն՝ ախտորոշումը հաստատելու համար
- պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է որովայնի խոռոչի օրգանների բազմատեսակ հետազոտություններ՝ ախտորոշումը հաստատելու համար
- հետվիրահատական շրջանում պացիենտներին կատարված ցավազրկման ակտիվություն՝ թմրադեղ և ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղամիջոցներ
- պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է պահպանված ուղիղ աղիքի և բարակաղիքային պահեստոցի էնդոսկոպիկ, ճառագայթային հետազոտություն՝ - հսկման նպատակով
- զուգակցող հիվանդություններով պացիենտների քանակը, որոնց կատարվել է մասնագետների խորհուրդատվություն (ուրոլոգ, գինեկոլոգ, սրտաբան և այլն) նախա- և հետվիրահատական շրջանում

Վերոնշյալ ցուցանիշներին կարելի է ավելացնել ժառանգական ընտանեական պոլիպոզով պացիենտների մշտադիտարկման (սկրինինգի) և պացիենտների պատշաճ իրազեկման փուլերին վերաբերվող հետևալ դրույթները՝

- պացիենտների քանակը, որոնց նկատմամբ իրականացվել է մշտադիտարկում (սկրինինգ) հաստատված ձևաչափի համաձայն
- պացիենտների քանակը, որոնց դուրս գրման պահին տրամադրվել է մանրամասն տեղեկատվություն (ներառյալ գրավոր տեսքով) իրենց հիվանդության պատճառների, ելքերի և կանխորոշումների մասին

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառական խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիադրոսիայի, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ, ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները՝ համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի՝ Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն և ապացուցողական բժշկության ուսումնական առարկաների թերիությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ շփումը և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

7. Գրականության ցանկ

1. Church J, Simmang C; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice

- parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1001–1012.
2. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–263.
 3. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. V2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Fort Washington, PA, 2016. Accessed October, 14, 2016.
 4. Balmaña 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):vi73–vi80.
 5. Stoffel EM, Mangu PB, Limburg PJ; American Society of Clinical clinical practice guidelines. *J Oncol Pract*. 2015;11:e437–e441.
 6. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174–181.
 7. Bussey HJ, Veale AM, Morson BC. Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology*. 1978;74:1325–1330.
 8. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991;253:661–665.
 9. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3:121–125.
 10. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med*. 1997;126:514–519.

11. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*. 1995;76:2427–2433.
12. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002; 30:227–232.
13. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012; 308:485–492.
14. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *FamCancer*. 2003;2:43–55.
15. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007; 71: 427–433.
16. Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Möslin G, Heinimann K, Christensen IJ; AFAP Study Group. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis*. 2010;12(10 online):e243–e249.
17. Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult onset cancer. The process and content of informed consent. *JAMA*. 1997; 277:1467–1474.
18. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2012;21:151–161.
19. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol*. 1996;14:1730–1740.
20. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med*. 2004;27:239–245.
21. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:52–58.

22. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100:1719–1731.
23. Warriar SK, Kalady MF, Kiran RP, Church JM. Results from an American Society of Colon and Rectal Surgeons survey on the management of young-onset colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2014;18:265–272.
24. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:374–378.
25. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2002;45:887–889.
26. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36:2251–2270.
27. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127:444–451.
28. National Comprehensive Cancer Network. Colorectal Cancer Screening Version 2. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf – Fort Washington, PA, 2016. Accessed October 14, 2016.
29. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006;93:407–417.
30. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol*. 2013;19: 6774–6783.
31. Smith JC, Schäffer MW, Ballard BR, et al. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *J Cancer Ther*. 2013;4: 260–270.

32. Boostrom SY, Mathis KL, Pendlimari R, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ. Risk of neoplastic change in ileal pouches in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg.* 2013;17: 1804–1808.
33. Remzi FH, Church JM, Bast J, et al. Mucosectomy vs. stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control. *Dis Colon Rectum.* 2001;44: 1590–1596.
34. von Roon AC, Will OC, Man RF, et al. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg.* 2011;253: 314–317.
35. van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:325–330.
36. Cirocchi R, Morelli U, Arezzo A, et al. Double-stapled anastomosis versus mucosectomy and handsewn anastomosis in ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis.. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD011089.
37. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg.* 2004;240:984–991.
38. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD006267.
39. Koskenvuo L, Mustonen H, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Lepistö A. Comparison of proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis to colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer.* 2015;14:221–227.
40. Church J, Burke C, McGannon E, Pasteran O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous

polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1175–1181.

41. Bülow S, Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1318–1323.

42. Church J, Burke C, McGannon E, Patean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum*. 2001; 44: 1249–1254.

43. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a metaregression analysis. *Fam Cancer*. 2011; 10:1–9.

44. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1631–1634.

45. Jones N, Vogt S, Nielsen M, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology*. 2009;137: 489–94, 494.e1.

46. Kastirinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17: 405–415.

47. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348:791–799.

48. Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, Shah B, Sampson J, Houlston RS. Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;109:554–558.

49. Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, et al. Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136: 1251–1260.

50. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics

Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17:70–87.

51. Leite JS, Isidro G, Martins M, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? *Colorectal Dis*. 2005;7:327–331.

52. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005;42:e54.

53. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma–carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut*. 2012;61:734–738.

54. Lipton L, Halford SE, Johnson V, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003;63: 7595–7599.

55. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003;362:39–41.

56. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol*. 2009;27:3975–3980.

57. Valanzano R, Ficari F, Curia MC, et al. Balance between endoscopic and genetic information in the choice of ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *J Surg Oncol*. 2007;95:28–33.

58. Nascimbeni R, Pucciarelli S, Di Lorenzo D, et al. Rectum-sparing surgery may be appropriate for biallelic MutYH-associated polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1670–1675.

59. Liang J, Church JM. Rectal cancers in patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2013;12:749–754.

60. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al; DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53:381–386.
61. Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, et al. Gastroduodenal involvement in patients with familial adenomatous polyposis. Prospective study of the nature and evolution of polyps: evaluation of the treatment and surveillance methods applied. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1161–1167.
62. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol*. 2004;22:493–498.
63. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2:783–785.
64. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002;50:636–641.
65. Serrano PE, Grant RC, Berk TC, et al. Progression and management of duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: a cohort study. *Ann Surg*. 2015;261:1138–1144.
66. Soravia C, Berk T, Haber G, Cohen Z, Gallinger S. Management of advanced duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg*. 1997;1:474–478.
67. Bülow C, Bülow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:240–242.
68. Bülow S, Holm NV, Mellempgaard A. Papillary thyroid carcinoma in Danish patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis*. 1988;3:29–31.
69. van der Linde K, Vasen HF, van Vliet AC. Occurrence of thyroid carcinoma in Dutch patients with familial adenomatous polyposis. An epidemiological study and report of new cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:777–781.

70. Truta B, Allen BA, Conrad PG, et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer*. 2003; 2:95–99.
71. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993;34:1394–1396.
72. Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg*. 1987;74: 377–380.
73. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:367–373.
74. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. 2011;253:515–521.
75. Feng X, Milas M, O'Malley M, et al. Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis patients and recommendations for disease surveillance. *Thyroid*. 2015;25:325–332.
76. Steinhagen E, Hui VW, Levy RA, et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. *Am J Surg*. 2014;208:764–769.
77. Church J, Berk T, Boman BM, et al; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1528–1534.
78. Church J, Lynch C, Neary P, LaGuardia L, Elayi E. A desmoids tumor-staging system separates patients with intraabdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:897–901.
79. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Stern HS. Management of mesenteric desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Can J Surg*. 1992;35:393–395.

80. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslein G. Longterm outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. 2016;15:31–40.
81. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;328:1313–1316.
82. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1991;101: 635–639.
83. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1993;80:1618–1619.
84. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med*. 2002;346:1054–1059.
85. Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, et al. Effect of sulindac and erlotinib vs placebo on duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1266–1275.
86. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000;342:1946–1952.
87. Lynch PM, Ayers GD, Hawk E, et al. The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1437–1443.
88. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihara K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9:4756–4760.

89. Iwama T, Akasu T, Utsunomiya J, Muto T. Does a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (tiracoxib) induce clinically sufficient suppression of adenomas in patients with familial adenomatous polyposis? A randomized doubleblind placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:133–139.
90. Hallak A, Alon-Baron L, Shamir R, et al. Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1998–2002.
91. Lynch PM, Burke CA, Phillips R, et al. An international randomized trial of celecoxib versus celecoxib plus difluoromethylornithine in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2016;65:286–295.
92. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al; FAP Study Group. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2002;50:857–860.
93. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59:918–925.
94. Bussey HJ, DeCosse JJ, Deschner EE, et al. A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli. *Cancer*. 1982;50: 1434–1439.
95. DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1290–1297.
96. Thomas MG, Thomson JP, Williamson RC. Oral calcium inhibits rectal epithelial proliferation in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1993;80:499–501.
97. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728–738.
98. Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:818–28, 828.e1.

99. Filipe B, Baltazar C, Albuquerque C, et al. APC or MUTYH mutations account for the majority of clinically well-characterized families with FAP and AFAP phenotype and patients with more than 30 adenomas. *Clin Genet*. 2009;76:242–255.
100. Tieu AH, Edelstein D, Axilbund J, et al. Clinical characteristics of multiple colorectal adenoma patients without germline APC or MYH Mutations. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:584–588.
101. Castellsagué E, González S, Guinó E, et al. Allele-specific expression of APC in adenomatous polyposis families. *Gastroenterology*. 2010;139:439–47, 447.e1.
102. Heinimann K, Thompson A, Locher A, et al. Nontruncating APC germ-line mutations and mismatch repair deficiency play a minor role in APC mutation-negative polyposis. *Cancer Res*. 2001;61:7616–7622.
103. Yamaguchi K, Komura M, Yamaguchi R, et al. Detection of APC mosaicism by next-generation sequencing in an FAP patient. *J Hum Genet*. 2015; 60:227–231.
104. Spier I, Drichel D, Kerick M, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *J Med Genet*. 2016;53: 172–179.
105. Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. 2016;18:325–332.
106. Giarola M, Stagi L, Presciuttini S, et al. Screening for mutations of the APC gene in 66 Italian familial adenomatous polyposis patients: evidence for phenotypic differences in cases with and without identified mutation. *Hum Mutat*. 1999;13: 116–123.

Հավելված 1

Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE)

Խորհուրդ	Օգուտ/վնաս և ծանրաբեռնում	Ապացույցների մեթոդական որակ	Կիրառություն
1A - Խիստ խորհուրդ, բարձր որակի ապացուցողականություն	Օգուտները հստակ գերազանցում են վնասներին և ծանրաբեռնմանը, կամ հակառակը	ՊԲՎՓ-ներ առանց կարևոր սահմանափակումների կամ դիտորդական հետազոտություններից ճնշող ապացույցների	Խիստ խորհուրդ, կարող կիրառվել մեծ մաս պացիենտների շրջանում, մեծ մաս դեպքերում, առանց վերապահման
1B - Խիստ խորհուրդ, միջին որակի ապացուցողականություն	Օգուտները հստակ գերազանցում են վնասներին և ծանրաբեռնմանը,	ՊԲՎՓ-ներ կարևոր սահմանափակումներով (հակասական արդյունքներ,	Խիստ խորհուրդ, կարող կիրառվել մեծ մաս պացիենտների

	կամ հակառակը	մեթոդական թերություններ, անուղղակի կամ ոչ հստակ) կամ բացառապես ուժեղ ապացույցներ դիտորդական հետազոտություններից	շրջանում, մեծ մաս դեպքերում, առանց վերապահման
1C - Խիստ խորհուրդ, ցածր կամ շատ ցածր որակի ապացուցողականություն	Օգուտները հստակ գերազանցում են վնասներին և ծանրաբեռնմանը, կամ հակառակը	Դիտորդական հետազոտություններ կամ դեպքերի շարքեր	Խիստ խորհուրդ, սակայն կարող է փոփոխվել ավելի բարձր որակի ապացույցների ի հայտ գալուց
2A - Թույլ խորհուրդ, բարձր որակի ապացուցողականություն	Օգուտները սերտ հավասարակշռված են ռիսկերի և ծանրաբեռնման հետ	ՊԲՎՓ-ներ առանց կարևոր սահմանափակումների կամ դիտորդական հետազոտություններից ճնշող ապացույցների	Թույլ խորհուրդ, կատարման ընտրությունը կարող է փոփոխվել կախված վիճակից կամ պացիենտի կամ սոցիոէթիկական արժեքներից
2B - Թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացուցողականություն	Օգուտները սերտ հավասարակշռված են ռիսկերի և ծանրաբեռնման հետ	ՊԲՎՓ-ներ կարևոր սահմանափակումներով (հակասական արդյունքներ, մեթոդական թերություններ, անուղղակի կամ ոչ հստակ) կամ բացառապես ուժեղ ապացույցներ	Թույլ խորհուրդ, կատարման ընտրությունը կարող է փոփոխվել կախված վիճակից կամ պացիենտի կամ սոցիոէթիկական արժեքներից

		դիտորդական հետազոտություններից	
2C - Թույլ խորհուրդ, ցածր կամ շատ ցածր որակի ապացուցողականություն	Օգուտների, ռիսկերի և ծանրաբեռնման գնահատման անվստահություն, օգուտները, ռիսկերը և ծանրաբեռնումը կարող է լինեն սերտ հավասարակշռված	Դիտորդական հետազոտություններ կամ դեպքերի շարքեր	Շատ թույլ խորհուրդ, այլընտրանքային տարբերակները կարող են հավասար կերպով խելամիտ լինել