

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ina Valpotić

**Obiteljska polipoza kolona u dječjoj dobi
- 12 godišnje iskustvo**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ina Valpotić

**Obiteljska polipoza kolona u dječjoj dobi
- 12 godišnje iskustvo**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić-Čala, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

FAP	obiteljska adenomatozna polipoza (engl. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
AFAP	atenuirana obiteljska adenomatozna polipoza (engl. <i>attenuated familial adenomatous polyposis</i>)
APC	adenomatozna polipoza kolona (engl. <i>adenomatous polyposis coli</i>)
GSK 3	glikogen sintetaza kinaze 3
MCR	područje skupne mutacije (engl. <i>mutation cluster region</i>)
CHRPE	kongenitalna hipertrofija pigmentiranog epitela retine (engl. <i>congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium</i>)
MUTYH	mutY homolog
MAP	polipoza pridružena MUTYH mutaciji (engl. <i>MUTYH associated polyposis</i>)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
AFP	alfa-fetoprotein
CEA	karcinoembrionalni antigen
IRA	ileorektalna anastomoza
IPAA	ileoanalna anastomoza s formiranjem rezervoara (engl. <i>ileal pouch-anal anastomosis</i>)
COX-2	ciklooksigenaza 2

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. GENETIKA	3
5. KLINIČKA SLIKA	6
5.1. Intestinalne manifestacije.....	6
5.2. Ekstraintestinalne manifestacije.....	7
6. DIJAGNOSTIKA	9
7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	11
8. LIJEČENJE.....	11
9. ISKUSTVA JEDNOG CENTRA – Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb.....	13
10. ZAKLJUČAK.....	16
11. ZAHVALE	18
12. LITERATURA	19
13. ŽIVOTOPIS.....	23

1. SAŽETAK

Naslov rada: Obiteljska polipoza kolona u dječjoj dobi – 12 godišnje iskustvo

Autor: Ina Valpotić

Polipi su proliferativne tvorbe koje mogu rasti unutar lumena cijelom duljinom gastrointestinalnog sustava. Razlikuju se prema makroskopskom izgledu, kao i prema histološkoj građi. Pojava multiplih polipoidnih lezija naziva se polipoza, a među njima je najčešća nasljedna adenomatozna polipoza, FAP (engl. familial adenomatous polyposis). Postoji više varijanti ovog sindroma, ali svima je karakteristična pojava velikog broja polipa već od najranije dobi, sa značajnim rizikom od maligne alteracije i nastanka kolorektalnog karcinoma. Bolest se veže uz mutacije APC (engl. adenomatous polyposis coli – adenomatozna polipoza kolona) tumor supresorskog gena, ili, u rjeđem broju slučajeva, mutacije MUTYH (mutY homolog) gena, pa primjena genske dijagnostike može poslužiti kao metoda probira. Dijagnoza bolesti postavlja se endoskopskim pretragama, a za sada je jedina uspješna terapija kirurško odstranjenje kolona, iako postoje naznake pozitivnog učinka primjena selektivnih COX-2 (ciklooksigenaza 2) inhibitora.

Iskustva na Klinici za pedijatriju KBC Zagreb, u periodu između 2001. i 2013. godine, vežu se za 5 pacijenata s dijagnozom obiteljske polipoze kolona. Svi su pacijenti imali pozitivnu obiteljsku anamnezu, a troje je imalo i subjektivne smetnje u vidu hematohezije. Zbog nalaza adenomatoznih polipa visokog stupnja displazije, te dijagnoze *carcinoma in situ* jednog pacijenta, svi su pacijenti podvrgnuti kirurškom zahvatu.

Osim intestinalnih promjena i simptoma, FAP dovodi do cijelog niza ekstraintestinalnih manifestacija, stoga se u praćenju pacijenata s ovom dijagnozom, uz godišnje praćenje od strane gastroenterologa, savjetuju redovite kontrole oftalmologa, kao i mjerenje vrijednosti CEA (karcinoembrionalni antigen) i alfa-fetoproteina, ultrazvuk abdomena, te redovito praćenje štitne žlijezde.

Ključne riječi: polip, obiteljska adenomatozna polipoza, kolorektalni karcinom, APC gen, MUTYH gen

2. SUMMARY

Title: Familial adenomatous polyposis in children – 12 - year experience

Author: Ina Valpotić

Polyps refer to any mass projecting into the lumen throughout the gastrointestinal tract. They can be distinguished by their macroscopic appearance, but also by their histological structure. Disorders characterized by the presence of multiple polyps are called polyposis, and the most common polyposis syndrome is familial adenomatous polyposis (FAP). There are several variants of FAP associated conditions, all characterized by the appearance of hundreds to thousands of adenomas during the second decade of life and highly increased risk of cancer. FAP results from a germline mutation in the APC (adenomatous polyposis coli) tumor suppressor gene, or, in a minority of cases, from a mutation in MUTYH (mutY homolog) gene, so genetic testing can be used as a screening, for discriminating between affected and unaffected individuals. The diagnosis of FAP is confirmed by colonoscopic examination and, by the time, colectomy remains the only recommended treatment, although there are some studies showing positive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on reduction in the number and size of the adenomas.

Between 2001 and 2013, 5 patients with familial adenomatous polyposis were diagnosed and followed up at the Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Zagreb. All the patients had positive family history, and three of them presented with rectal bleeding at the time of diagnosis. One patient was diagnosed as having *carcinoma in situ*. Due to high grade dysplasia of adenomatous polyps, all 5 patients underwent colectomy with no serious complications.

In addition to intestinal polyps and associated conditions, there are numerous extraintestinal manifestations of FAP, so in these patients, beside annual colonoscopic examination, other examination, such as ophtalmological assessment, abdominal ultrasound, measurement of serum CEA (carcinoembryonic antigen) and alpha-fetoprotein concentrations and thyroid gland examination should be considered.

Key words: polyp, familial adenomatuos polyposis, colorectal cancer, adenomatous polyposis coli gene, MUTYH gene

3. UVOD

Polip je naziv za tvorbu koja prominira u lumen gastrointestinalnog sustava, a nastala je kao posljedica poremećaja u staničnoj proliferaciji, kao i inhibiciji iste. Nalazimo ih cijelom dužinom probavne cijevi, od jednjaka do završnog dijela debelog crijeva, a uzimajući u obzir njihov makroskopski izgled, razlikujemo polipe na peteljci (pedunkularni) i one sa širokom osnovom (sesilni). Osim podjele na neoplastične i ne-neoplastične, razlikujemo ih i prema histološkoj građi, pa tako govorimo o epitelnim polipima, kao što su juvenilni polipi, hiperplastični polipi, adenomi, Peutz-Jeghersovi polipi, ali i ne-epitelnim polipima, kao što su submukozni lejomomi, paragangliomi, karcinoidni tumori, submukozni lipomi i drugi (Mougenot JF et al. 2004). U najvećem broju slučajeva benigne lezije, polipi dječje dobi, najčešće se prezentiraju bezbolnim rektalnim krvarenjem (Durno CA 2007).

Pojava multiplih polipa duž probavne cijevi naziva se polipozom. Do sada poznate polipoze mogu se svrstati u dvije osnovne kategorije: adenomatozni polipozni sindrom, te hamartomatozni polipozni sindrom, gdje se spominju juvenilna polipoza, Peutz-Jeghersov sindrom i neki drugi, znatno rjeđi oblici polipoza. Uz postojeće kategorije, treba spomenuti i hiperplastičnu polipozu i miješane polipozne sindrome. Među navedenim polipozama vodeće mjesto po učestalosti ima obiteljska adenomatozna polipoza kolona (engl. FAP- familial adenomatous polyposis). U sklopu FAP sindroma razlikujemo četiri zasebna entiteta: klasični oblik obiteljske adenomatozne polipoze (FAP), koji je ujedno i najčešći oblik, atenuirani oblik (engl. AFAP – attenuated familial adenomatous polyposis), Gardnerov sindrom i Turcotov sindrom (Mougenot JF et al. 2004).

Kada govorimo o klasičnom obliku FAP-a, riječ je o autosomno dominantno nasljednoj bolesti (Bülow S 1989), obilježenoj pojavom više stotina, pa čak i tisuća adenomatoznih polipa, duž kolona i rektuma, prvenstveno u rektosigmoidnom dijelu, koji se pojavljuju i prije drugog desetljeća života. Srednja dob pojave prvih polipa je oko 16. godine života. Problem FAP-a se veže uz značajno povećan rizik nastanka kolorektalnog karcinoma u

kasnijim stadijima života. Analizom američkih registara za FAP, otkriveni su slučajevi 14 djece u kojih se kolorektalni karcinom pojavio prije 20. godine života (Burke C et al. 2002), no karcinom se ipak najčešće pojavljuje u dobi između 34. i 43. godine, prosječna dob je 39. g., tako da je nastanak karcinoma iza 40. godine života prisutan u gotovo 100% oboljelih (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>). Udio FAP oboljelih pacijenata u ukupnom broju karcinoma kolona je manji od 1% (Alonso A et al. 2008).

Prema zadnjim se istraživanjima, na području Europske unije, prevalencija bolesti kreće oko 1/11 300-37 600, podjednako u oba spola (Bercovich D et al. 2009).

Gledajući histologiju, polipi mogu biti vilozne, tubulozne i tubulovilozne građe. Adenomi koji se prikazuju s više od 75% građe tubularnog tipa, nazivaju se tubularni adenomi, dok je kod viloznih 75% građe viloznog tipa i taj tip, ovisno o veličini, ima značajno veći rizik razvoja displazije i nastanka invazivnog karcinoma. Ukoliko udio niti jedne komponente ne prelazi 75%, govorimo o tubuloviloznim adenomima (Mougenot JF et al. 2004).

Atenuirani FAP, AFAP, je oblik FAP-a koji se prezentira blažom kliničkom slikom. Manje agresivan tijek bolesti očituje se manjim brojem kolorektalnih adenoma, najčešće se brojka kreće između 10 do 100 polipa, te kasnijom dobi pojave adenoma (Bisgard ML et al. 2003). Prvi polipi pojavljuju se oko 44. godine života, a karcinom oko 56. godine (Bercovich D et al. 2009). Za razliku od klasičnog oblika bolesti, gdje je česta zahvaćenost rektuma, kod atenuiranog oblika, polipi su češći u proksimalnom kolonu (Cavalieri J et al. 1995). I AFAP se, kao i klasični FAP, može manifestirati ekstraintestinalnim nalazom. Najčešće su radi o polipima u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, želučanim i duodenalnim adenomima, te polipima fundusnih žlijezda. Uz njih su mogući i želučani adenokarcinomi ili karcinomi dojke, kao i hepatoblastom, dok su ostale kliničke slike znatno rjeđe. Premda slabijeg intenziteta od klasičnog FAP-a, atenuirani oblik također nosi rizik nastanka malignih promjena, čija se pojava očekuje oko 10 do 15 godina po pojavi prvih polipa (Bercovich D et al. 2009).

U sklopu obiteljske polipoze, osim intestinalnih promjena, prvenstveno polipa, mogu se pojaviti i druge komplikacije izvan samog gastrointestinalnog sustava. Govoreći o takvim promjenama, spominju se i dva posebna entiteta: Gardnerov i Turcotov sindrom.

Gardnerov sindrom podrazumijeva istovremenu pojavu polipa kolona tipičnih za FAP i osteoma i tumora mekih tkiva. Iako rijetki u općoj populaciji, osteomi kostiju glave i lica, prvenstveno mandibule, vrlo su česti u sklopu ovog sindroma, a od tumora mekih tkiva česti su fibromi u području glave, ramena, ruku i leđa. U oboljelih od ovog sindroma učestalija je i pojava nepravilnosti u razvoju zubi (manjak zubi, prekobrojni zubi, odontogene ciste i drugi poremećaji) (Blanco I et al. 2005).

Turcotov sindrom podrazumijeva istovremenu pojavu polipoze kolona i tumora središnjeg živčanog sustava (Mougenot JF et al. 2004). Među tumorima središnjeg živčanog sustava, na prvom mjestu po učestalosti je meduloblastom, koji se, u pacijenata s FAP-om, pojavljuje i do 92 puta češće nego u ostatku populacije (Berk T et al 1995).

4. GENETIKA

FAP je genetski uvjetovan poremećaj nastao mutacijom APC (engl. APC - adenomatous polyposis coli) gena, premda u 25 -30% oboljelih govorimo o "de novo" mutacijama (Durno CA 2007). Mutacija se nasljeđuje autosomno dominantno, što znači da dijete roditelja s mutacijom ima 50% šansu da naslijedi istu. Većina oboljelih ima obiteljsku anamezu opterećenu kolorektalnim polipima ili malignim bolestima u nekog od predaka.

APC gen otkriven je 1991. godine. Smješten je na 5q21 kromosomu i sintetizira APC protein. Riječ je o velikom proteinu, veličine 309 kDa, sastavljenom od 2843 parova baza, koji sudjeluje u supresiji sinteze β -katenina, proteina snažnog onkogenog potencijala, uključivanjem u mehanizam Wnt-1 prijenosa signala (Goss KH & Groden J 2000). Wnt-1 signal, vezanjem za proteinski kompleks sastavljanog od β -katenina, konduktina i GSK 3 (glikogen sintetaza kinaze 3), zaustavlja njegovu proteosomalnu razgradnju i tako utječe na njegovu stabilnost. Taj mehanizam dovodi do značajnog nakupljanja slobodnog citoplazmatskog β -katenina, i njegovog ulaska u jezgru stanice.

U jezgri stanice, β -katenin se veže s T-staničnim faktorom (Tcfs) i aktivira staničnu proliferaciju, pokretanjem proto-onkogena cyclin D1 i c-myc-a.

APC protein ima ulogu tumor supresora. Mutacija APC gena dovodi do aktivacija istog mehanizma kao i Wnt-1 signalni put, što znači pojačanu aktivnost β -katenina i c-myc onkogena. Upravo je ovaj mehanizam važan za učestalu pojavu karcinoma kolona kod pacijenata s mutacijom APC gena (Bercovich D et al. 2009).

Genska su testiranja, u više od 80% oboljelih od obiteljske polipoze kolona, pokazala prisutnost neke od 730 različitih mutacija APC tumor supresorskog gena, prvenstveno besmislenih (engl. nonsense) mutacija (28%) ili mutacija s pomakom okvira čitanja (engl. frameshift) (67%) (Mougenot JF et al. 2004). Upravo stoga, genska testiranja na mutaciju tog gena imaju značenje u dijagnostici djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Dijete negativno na APC mutaciju, u obitelji u kojoj postoji mutacija APC gena, ima jednak rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma, kao i ostatak populacije (Durno CA 2007).

Važno je napomenuti da postoji korelacija između specifičnih mutacija i kliničkih manifestacija bolesti. 60% mutacija lokalizirano je u centralnoj regiji (kodoni 1284-1580), koja se u literaturi spominje kao MCR regija (engl. mutation cluster region – područje skupne mutacije), a važna je u supresiji funkcije β -katenina. 30% mutacija se odnosi na dvije izdvojene mutacije, koje se u literaturi spominju kao "vruća mjesta" (engl. hot spot) (Mougenot JF et al. 2004): mutacije kodona 1309 i kodona 1061 (Bercovich D et al. 2009). Zanimljivo je napomenuti da se mutacije pojedinih kodona APC gena mogu povezati s učestalijom pojavom nekih kliničkih manifestacija. Mutacije kodona 457–1444 su česte kod pacijenata s nalazom kongenitalne hiperplazije pigmentiranog retinalnog epitela (engl. CHRPE – congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium), dok se mutacije iza 1444. kodona povezuju s učestalijim mandibularnim osteomima i dezmoidnim tumorima (Mougenot JF et al. 2004).

Mutacija APC gena nalazi se u 60-80% pacijenata s klasičnim FAP-om i u 10-30% osoba s AFAP-om. Novija istraživanja navode važnost mutacije još jednog gena. Radi se o mutaciji MUTYH gena, ranije spominjanog pod nazivom MYH gen. Tada govorimo o MAP (engl. MUTYH associated polyposis – polipoza pridružena MUTYH mutaciji)

sindromu. Ovu mutaciju nalazimo u 10% klasičnog FAP sindroma, odnosno 20-25% AFAP-a (Durno CA 2007). Za razliku od mutacija APC gena, koja se naslijeđuje autosomno dominantno, ova mutacija se naslijeđuje autosomno recesivno. Pacijent je ili homozigot, nositelj mutacije na oba alela, ili je kombinirani heterozigot. Gen je smješten na kratkom kraku 1. kromosoma (1p32-34) i nosi uputu za sintezu enzima DNK-glikozilaze (deoksiribonukleinska kiselina), važnog za popravak nepravilno sparenih parova baza postreplikacijskog DNK lanca. Enzim izrezuje bazu adenin s mjesta gdje je krivo sparena s citozinom, gvaninom ili 8-okso-7, 8-dihidrigvaninom. Mutacija MUTYH gena rezultira oštećenom funkcijom enzima i predispozicija je za razvoj brojnih malignih promjena kao što su karcinom kolona ili, u nešto manjem broju slučajeva, želuca (Bercovich D et al. 2009). Postojanje bialelne mutacije vezano je uz težu kliničku sliku polipoze. Osobe s monoalelnom mutacijom imaju 3 puta veći rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u odnosu na populaciju koja nema mutaciju, dok je kod osoba s bialelnom mutacijom taj rizik veći i 50 puta (Cleary SP et al. 2006). U osoba u kojih se otkrije samo jedna MUTYH mutacija nije potrebno provoditi preventivnu kolonoskopiju. U slučaju djece kojima je u sklopu obrade nađena bialelna mutacija MUTYH gena, kolonoskopija i endoskopski pregled gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, provode se tek nakon 21. godine, zbog kasnijeg razvoja simptoma nego u slučaju APC mutacije (Durno CA 2007) i preporuča se ponavljati ih svake dvije godine (Blanché H et al. 2007).

Danas postoji veliki broj metoda genskog testiranja koje mogu otkriti postoji li neka od mutacija koja bi upućivala na povećani rizik nastanka polipa i kasnije, malignih promjena. Primjenjivana metoda ovisi o mogućnostima laboratorija u kojem se obavlja, ali najveći broj laboratorija, u današnje vrijeme, primjenjuje metodu direktnog sekvencioniranja APC gena (Bercovich D et al. 2009).

Gensko testiranje se najčešće koristi kao metoda probira kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ali i kao presimptomatska dijagnostička metoda kod rođaka osobe s mutacijom. Naime, potvrda mutacije u jednog člana obitelji indikacija je za provođenje genskog testiranja kod svih rođaka u prvom koljenu (Mougenot JF et al. 2004).

Otkrića po pitanju genetike FAP-a dovela su do dileme koje testiranje raditi prije: APC ili MUTYH mutaciju. Mutacija APC gena je učestalija u FAP sindromu, a sam APC gen sudjeluje u Wnt-1 signalnom putu i kao takav je uključen u veći broj staničnih procesa, kao što su proliferacija, diferencijacija, apoptoza, adhezija ili migracija. MUTYH gen regulira funkciju enzima koji je značajan samo u postreplikacijskom popravljanju oštećene DNK, tako da se pri sumnji na FAP primarno radi testiranje na APC mutaciju (Bercovich D et al. 2009). Premda se FAP rijetko prezentira u djetinjstvu, u 1% oboljelih, moguć je razvoj kolorektalnog karcinoma između 15. i 20. godine. Upravo iz tog razloga, preporuka ja da se gensko testiranje obavi između 10. i 12. godine života, kada dijagnoza poprima klinički značaj, zbog mogućnosti izvođenja kirurškog zahvata, kao i uključivanja samog pacijenta u tretman njegove bolesti (Mougenot JF et al. 2004). U pacijenata s velikim brojem kolorektalnih polipa kod kojih nije ustanovljena mutacija APC gena, ili u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom autosomno recesivnog naslijeđivanja, preporučljivo je napraviti obradu na MUTYH mutaciju (Bercovich D et al. 2009).

U 20% slučajeva klasičnog FAP-a i 70-80% slučajeva AFAP-a, moguće je da rezultati genetskog testiranja ne budu dostatno informativni, ili da su negativni na APC ili MUTYH mutaciju (Blanco I et al. 2008), pa se tada preporuča učiniti endoskopsku dijagnostiku između 10. i 12. godine života (Mougenot JF et al. 2004)

5. KLINIČKA SLIKA

5.1. Intestinalne manifestacije

Većina pacijenata dječje dobi nema jasnih simptoma bolesti sve dok polipi svojom veličinom ili brojnošću ne izazovu pojavu istih. Najčešće se susreće slabije ili jače izraženo rektalno krvarenje, koje može dovesti do nastanka anemije. Studija koja je obrađivala 12 pacijenata s FAP-om, dijagnosticiranih između 1990. i 2005. godine, u Dječjoj bolnici u Philadelphiji, pokazala je da je krvarenje bilo prisutno u čak 7 (68%) pacijenata, a dva pacijenta imala su laboratorijske nalaze koji su upućivali na anemiju (Alkhoury N et al. 2010). Od ostalih nespecifičnih simptoma moguće su konstipacija,

dijareja, bolovi u abdomenu, palpabilne mase, a ponekad čak i gubitak tjelesne težine (Bercovich D et al. 2009).

5.2. Ekstraintestinalne manifestacije

FAP je povezan s cijelim nizom ekstraintestinalnih manifestacija, koje su rijetko maligne. Zamjećena je pojava osteoma, prvenstveno mandibule, dentalnih abnormalnosti (Brand HS et al. 2005), lipoma, fibroma i epidermoidnih cisti različitih lokacija, dezmoidnih tumora, adenoma želuca. Posebno značajna je pojava multiplih pigmentiranih lezija fundusa oka, posljedice hipertrofije retinalnog pigmentiranog epitela, CHRPE, koje ne utječu na vid, ali se pojavljuju već u dobi od tri mjeseca kod djece koje nose APC mutaciju, pa se mogu koristiti kao rani marker oboljenja. Prisustvo pet ili više ovakvih lezija, vidljivih pri indirektnoj oftalmoskopiji, dijagnostički je značajno i zbog toga je važno provoditi redovite oftalmološke preglede (Burn J et al. 1994).

84% djece s dijagnozom FAP-a razvije polipe u fundusu želuca (Abraham SC et al. 2000). Oni su vrlo značajni jer se, u 40% slučajeva, za razliku od sporadičnih polipa osoba koje nemaju FAP, iz njih razvijaju adenomi, iako je razvoj karcinoma rijedak. Osim njih, vrlo su česti i adenomatozni polipi duodenuma i periampularne regije, koji nose gotove 100% rizik razvoja adenoma duodenuma. Pacijenti s FAP-om imaju nekoliko stotina puta povećan rizik nastanka karcinoma duodenuma ili karcinoma periampularnog dijela nego ostatak populacije, a sam periampularni karcinom je vodeći uzrok smrti u osoba s FAP-om, nakon što im je izvedena kolektomija. Upravo tako velika incidencija i rizik maligne promjene, zahtjevaju redovite endoskopske kontrole, koje se preporučaju nakon 25. god. zbog kasne pojave duodenalnih polipa.

Promjene u tankom crijevu su značajno rjeđe, i njihova točna incidencija nije poznata (Burke CA et al. 2005).

Dezmoidni tumori su važan uzrok smrti u osoba s FAP-om zbog mogućnosti krvarenja ili kompresije na okolne organe, krvne žile ili živce. Pojavljuju se u 8% muških i 13% ženskih pacijenata s FAP-om, a posebice se često javljaju u pacijentica tijekom

trudnoće (Bercovich D et al. 2009). Osobe s dijagnozom FAP-a imaju 1000 veći rizik od razvoja dezmoidnog tumora nego ostatak populacije, a može se razviti u bilo kojoj životnoj dobi. Povećan rizik veže se uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, postojanje osteoma i epidermoidnih cista, te mutaciju APC gena između kodona 1444 i 1578. Uglavnom su smješteni intraabdominalno, a svega 10% može se pojaviti na mjestima izvan abdomena. 5-10% se spontano povuče, 30% pokazuje cikličke promjene, kada se izmjenjuju faze sporijeg i bržeg rasta, 50% se dijagnosticira, ali nakon toga ostane mirno, a 10% dezmoidnih tumora pokazuje izrazito napredovanje i rast, te zahtjeva liječenje (de Vries J et al. 2008).

Osim navedenog, u praćenju osoba s mutacijom, važno mjesto zauzima i praćenje AFP (α -fetoproteina) i redoviti ultrazvučni nadzor jetre zbog povećanog rizika od razvoja hepatoblastoma. U populaciji oboljelih od FAP-a, posebice dječaka (Bacon J et al 1996), pojava hepatoblastoma je 750-7500 puta veća nego u ostatku populacije (de Vries J et al. 2008). U početku najčešće asimptomatski, hepatoblastom izrasta u veliku masu koja na koncu rezultira opstipacijom, bolovima u truhu, povraćanjem, gubitkom na težini i anemijom.

Zbog velike povezanosti između pojave hepatoblastoma u djetinjstvu i FAP-a, bilo koja sumnjiva lezija jetre u djece, dijagnosticirana pri ultrazvučnom pregledu abdomena, trebala bi se dalje obraditi. Ako se potvrdi dijagnoza hepatoblastoma, poželjno je napraviti testiranje djeteta i članova obitelji na FAP, kao i razmotriti kolonoskopiju nakon 10. godine (Durno CA 2007).

Od ostalih malignih promjena koje se pojavljuju van kolona, češći su i mucinozni karcinom gušterače, tumori štitne žlijezde, adenokarcinom želuca, kao i tumori mozga, u sklopu Turcotovog sindroma.

Zbog učestalijih tumora štitnjače, preporuča se tijekom redovitih fizikalnih pregleda posebnu pažnju posvetiti praćenju promjena štitnjače. Najčešće je u pitanju papilarni tip, dok su ostali oblici malignih promjena značajno rjeđi. Tumori štitnjače učestalije se pojavljuju u žena nego u muškaraca, u omjeru 17:1, u prosjeku oko 27. godine života. Mlade žene s dijagnozom FAP-a imaju 160 puta veći rizik za nastanak malignih

promjena štitnjače od ostatka populacije (de Vries J et al. 2008). Dijagnoza se najčešće postavlja aspiracijskom biopsijom, iako je ponekad potrebno izvršiti i dijagnostičku hemitireoidektomiju. Kao terapijska metoda izbora koristi se totalna tireoidektomija, uz primjenu radioaktivnog joda.

Od ekstraintestinalnih manifestacija treba izdvojiti i tumore središnjeg živčanog sustava. Najčešće se spominju meduloblastomi, koji čine 80% svih dijagnosticiranih tumora u sklopu FAP-a, no tu su još astrocitomi i ependimomi, koji se pojavljuju znatno rjeđe. Meduloblastom je vrlo zloćudan tumor koji se pojavljuje u prvom desetljeću života, odnosno u 70% slučajeva do 16. godine života. Najčešće je lokaliziran u području cerebeluma, zbog čega izaziva kliničku sliku opstruktivnog hidrocefalusa i cerebelarnih disfunkcija, kao što su glavobolja, mučnina, horizontalna diplopija i ataksija. Terapijski postupak ovisi o dobi pacijenta, veličini i prisutnosti metastaza, a mogu se primijeniti operativni zahvat, kemoterapija ili terapija zračenjem. Napredak u liječenju doveo je do značajnog produljenja petogodišnjeg preživljenja među oboljelima, a sama prognoza značajno je bolja ukoliko se polipi kolona pojave prije meduloblastoma (de Vries J et al. 2008).

6. DIJAGNOSTIKA

Klasični FAP je obilježen pojavom velikog broja kolorektalnih adenoma duž kolona. Većinom se polipi vide već u najranijoj dobi djeteta, u obliku intramuskularnih izraslina, prvenstveno u području distalnog kolona ukoliko se radi o klasičnom FAP-u, odnosno proksimalnog kolona ako je u pitanju AFAP (Bercovich D et al. 2009).

Potvrda dijagoze dobiva se na temelju kolonoskopskog nalaza. Nalaz više od 100 adenoma, veličine do 5 mm, u kolonu osoba mlađih od 40 godina s obiteljskom anamnezom, ali i sporadičan nalaz pojedinačnog adenomatoznog polipa u dječjoj dobi, u djece neopterećene obiteljske anamneze, treba pobuditi sumnju na FAP (Mougenot JF et al. 2004). Nalaz između 10 i 99 polipa, ili više od 100 polipa u starijoj dobi od očekivane za FAP (35-40 godina ili starije), budi sumnju na dijagnozu AFAP-a ([http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20\(FAP_AFAP\).pdf](http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20(FAP_AFAP).pdf)).

Zbog samog razmještaja polipa duž kolona, postoje razlike u dijagnostičkom pristupu FAP-u i AFAP-u. Za razliku od AFAP-a, gdje je zbog razmještaja polipa u proksimalnom kolonu potrebno raditi totalnu kolonoskopiju, FAP je moguće pratiti primjenom fleksibilne sigmoidoskopije.

Osnovno je kod postavljanja dijagnoze obiteljske polipoze kolona obratiti pažnju na pozitivnu obiteljsku anamnezu, kao i klinički nalaz pacijenta. Ponekad se mogu javiti rektalno krvarenje, proljev ili bolovi u trbuhu kao rani znak razvoja bolesti, ali u najvećem se broju slučajeva osobe javljaju bez ikakvih simptoma. Već sam podatak da je u obitelji bilo malignih bolesti, prvenstveno gastrointestinalnog sustava, koje su se pojavile u ranoj životnoj dobi, kao i rana smrt kao posljedica istih, treba pobuditi sumnju da uputimo osobu na gensku analizu. Stoga se preporučuju redovite endoskopske kontrole i rana kolektomija, kao jedina uspješna metoda liječenja u djece u koje se dokaže povećani rizik malignih promjena.

Prema smjernicama Američkog medicinskog udruženja (engl. AMA - American medical association) probir za FAP podrazumijeva godišnje fizikalne preglede, uz procjenu ekstraintestinalnih manifestacija, uključujući pregled i ultrazvuk štitnjače ([http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20\(FAP_AFAP\).pdf](http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20(FAP_AFAP).pdf)). Fleksibilnu sigmoidoskopiju potrebno je provoditi svakih godinu dana do tri godine, počevši između 10. i 12. godine života, a u slučaju da se otkriju polipi, endoskopska se obrada ponavlja svakih 6 mjeseci do tri godine. Ako je polipa previše da se uklone polipektomijom tijekom endoskopije, uputno je napraviti proktokolektomiju ili kolektomiju. U postoperativnom praćenju pacijenata kojima je izvršena totalna ili djelomična kolektomija, potrebno je raditi sigmoidoskopiju svakih 3-6 mjeseci, jer je ostatni, postoperativni, rezervoar mjesto povećanog rizika razvoja adenoma ili karcinoma (<http://emedicine.medscape.com/article/175377-treatment>). Svakih godinu dana do tri godine potrebno je raditi ezofagogastroduodenoskopiju, počevši u dobi između 25. i 30. godine, osim u djece s izraženim simptomima kod kojih se može napraviti i ranije. Obrada tankog crijeva je potrebna samo ukoliko postoje duodenalni adenomi ili prije izvođenja kolektomije, ponavljajući ju svakih godinu dana, do tri godine. Za pregled jejunuma i ileuma korisna je primjena endoskopske kapsule, no ona se nije

pokazala primjerena za praćenje promjena u duodenumu i periampularnoj regiji (<http://emedicine.medscape.com/article/175377-treatment>).

Obrada pacijanata s dijagnozom AFAP-a je podjednaka, osim što se u njihovom slučaju provodi totalna kolonoskopija, počevši u kasnijoj pubertetskoj dobi, s ponavljanjima svake dvije do tri godine ([http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20\(FAP_AFAP\).pdf](http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20(FAP_AFAP).pdf)).

Osim klasične dijagnostike, moguće je raditi prenatalnu i preimplantacijsku dijagnostiku u obiteljima u kojima postoji roditelj s poznatom mutacijom. Prenatalnu je obradu moguće napraviti u ranijoj fazi trudnoće, između 10. i 16. tj. biopsijom korionskih resica, ili između 16. i 20. tj. gestacije, amniocentezom. Prenatalna dijagnostika omogućava rano postavljanje dijagnoze u slučaju fetusa koji nosi mutaciju, i stoga, mogućnost prekida trudnoće (Bercovich D et al. 2009). Preimplantacijska se dijagnostika koristi u postupcima in vitro fertilizacije, te se na taj način otkrivaju embriji s postojećom mutacijom i sprječava njihov transfer u maternicu. Ovi postupci značajno su unaprijedili ranu dijagnostiku FAP-a, no potičnu brojne moralne dileme (Hodgson SV et al. 1996).

7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Pojava multiplih polipa može se povezati s različitim patološkim stanjima. Moguće je da se radi o hamartomatoznim polipima kao u sklopu Peutz-Jeghersovog sindroma, obiteljskim juvenilnim polipima ili hiperplastičnim polipozama, te mješovitim polipoznim sindromima, i stoga je izrazito važno napraviti pravilnu histološku obradu (Bercovich D et al. 2009).

8. LIJEČENJE

Kako oboljeli od obiteljske polipoze kolona nose gotovo 100% rizik nastanka karcinoma kolona, osnovni cilj liječenja je prevencija karcinoma kolona i održavanje kvalitete života. Redovito praćenje oboljelih, kao i pravovremena intervencija, ključni su za dobar ishod.

Najuspješniji pristup u liječenju FAP-a je preventivna kolorektalna kirurgija. Još uvijek ne postoji usuglašeni stav kada je najbolje provesti kirurški zahvat, ali dosadašnja praksa je pokazala da je to najbolje odgoditi za adolescentsku dob ili rane dvadesete godine života, zbog porasta broja adenoma koji se pojavljuje u toj životnoj dobi.

Primjenjuje se nekoliko kirurških zahvata: subtotalna kolektomija s ileorektalnom anastomozom (engl. IRA – ileorectal anastomosis), totalna proktokolektomija s ileostomom, te proktokolektomija s formiranjem ileoanalnog rezervoara (engl. IPAA - ileal pouch-anal anastomosis).

U slučaju klasičnog FAP-a, s velikim brojem adenoma, većinom se radi totalna proktokolektomija, dok se kod prisutnosti manjeg broja rektalnih polipa češće primjenjuje subtotalna kolektomija s ileorektalnom anastomozom (Bercovich D et al. 2009).

Kirurški zahvat značajno smanjuje rizik malignog oboljenja, no i nakon njega potrebno je provoditi adekvatno i kontinuirano praćenje bolesnika. Posebna se pažnja treba posvetiti bolesnicima kod kojih je načinjen rezervoar, jer je upravo tamo moguć razvoj adenoma i adenokarcinoma. Postoperativno praćenje podrazumijeva detaljan fizikalni pregled, laboratorijsko praćenje tumorskih markera, prvenstveno CEA (karcinoembrionalni antigen) i AFP-a, ultrazvučni pregled abdomena, a po potrebi i kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonancu (MR).

U novije vrijeme značajno se istražuju i druge metode liječenja, posebice primjena selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2), kao što su sulindac i celecoxib. Nesteroidni protuupalni lijekovi široko su primjenjivana skupina lijekova, a već dugo vremena je poznat njihov inhibički učinak na razvoj kolorektalnog karcinoma, kao i drugih karcinoma probavnog sustava. Upravo stoga, brojna su istraživanja usmjerena na njihov učinak na polipe u pacijenata s FAP-om. Postoje istraživanja koja govore da primjena 100 ili 400 mg celecoxiba dva puta dnevno kroz 6 mjeseci, dovodi do značajnog smanjenja broja duodenalnih polipa u pacijenata s FAP-om, naspram skupine koja je primala placebo (Abbruzzese J et al. 2000; Godio L et al. 2002) dok

druga istraživanja govore o pozitivnim učincima sulindaca na reduciranja broja adenoma u pacijenata s FAP-om (Booker SV et al. 1993).

Unatoč pozitivnom učinku primjene COX-2 inhibitora u smanjenju prevencije karcinoma kolona, dugotrajna primjena i dalje ostaje problem zbog mogućnosti nastanka teških kardiovaskularnih komplikacija.

9. ISKUSTVA JEDNOG CENTRA – Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

U posljednjih dvanaest godina, 2001.-2013. godine, na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb, dijagnosticirano je i liječeno ukupno 5 pacijenata, 3 ženska i 2 muška, s FAP-om.

Prva pacijentica rođena je 1997. godine, carskim rezom iz uredno vođene, prve majčine trudnoće. 2001. godine, u dobi od 4 godine, zaprimljena je na odjel zbog nalaza svježe krvi u stolici unatrag nekoliko dana od prijema. Iz anamneze se saznalo da su djed i prabaka s majčine strane bolovali od polipoze crijeva, a djed je umro od adenokarcinoma kolona. Kasnije, tijekom obrade, polipoza je dijagnosticirana i kod majke djeteta. Status je pokazivao uredno osteomuskularnu građu i rast primjeren dobi. Djevojčici je tada napravljena kolonoskopija gdje je dokazano postojanje pedesetak sitnih polipa, promjera do 10 mm, između rektuma i cekuma, za koje se biopsijom ustvrdilo da se radi o tubularnim adenomima. 2003. godine, u više je navrata rađena polipektomija, pri čemu je biopsija nekoliko polipa ukazala na displaziju visokog stupnja. Tada je učinjena subtotalna kolektomija s formiranjem ileosigmoidne anastomoze. Nakon operativnog zahvata, pacijentica se dobro osjeća, nema smetnji i redovito se prati 1 do 2 puta godišnje, kod gastroenterologa, uz praćenje tumorskih markera, alfa-fetoproteina i CEA, te uz ultrazvuk štitnjače, a daljnja obrada je do sada uredna. Nalaz ezofagogastroduodenoskopije pokazuje da je sluznica jednjaka, želuca i duodenuma uredna, bez naznaka polipa, a nisu prisutne ni ekstraintestinalne manifestacije FAP-a. Zbog endoskopskog nalaza pupoljaka polipa u rektumu, koji histološkom obradom

ukazuju na adenome niskog stupnja displazije, planira se kasnije kirurško odstranjenje preostalog dijela debelog crijeva.

Drugi je pacijent rođen 1999. godine, iz druge majčine trudnoće. Radi se o polubratu ranije opisane djevojke, kod kojega je, zbog opsežne obiteljske anamneze, prvenstveno pozitivnog nalaza kod majke i polusestre, učinjena genska obrada. Linkage analizom APC gena dokazano je da dječak ima istu gensku osnovu za FAP kao i drugi oboljeli u njegovoj obitelji. 2004. godine liječen je zbog akutnog hepatitisa B, a 2006. godine, nakon epizoda enteroragije, u dobi od 6 godina, napravljena mu je i prva endoskopska obrada probavnog trakta. Kolonoskopijom su nađeni brojni polipi do 7 mm u promjeru. U dobi od 7 godina, napravljena mu je totalna kolektomija s formiranjem ileoanalnog rezervoara. Daljnje praćenje pokazuje zadovoljavajući tijek bolesti. Endoskopski nalazi upućuju na urednu sluznicu jednjaka, želuca i duodenuma, a u području postoperativne anastomoze pronađen je tubularni adenom promjera 8 mm niskog stupnja displazije.

Treći pacijent je rođen 1994. godine i njegov je rast bio uredan za dob. 2002. godine majka je zamijetila krv u stolici, te mu je dijagnosticirana sideropenična anemija. Obradom nalaza anemije postavljena je dijagnoza FAP-a. Iz obiteljske anamneze saznajemo da i majka boluje od FAP-a. U dobi od 10 godina i 7 mjeseci, tijekom kontrole, pronađen je, u sigmoidnom kolonu, polip promjera 20 mm, uz mnoštvo manjih polipa. Histološki nalaz pokazao je da se radi o leziji s displazijom visokog stupnja, a u površnim dijelovima postojala su žarišta *carcinoma in situ* (dijagnoza: adenoma villotubulare), te mu je učinjena totalna kolektomija uz formiranje ileoanalne anastomoze.

Daljnja obrada obuhvaća redovite endoskopske pretrage, te nalaz ultrazvuka štitnjače i abdomena, uz laboratorijsko praćenje tumorskih markera. U dobi od 18 i pol godina, pacijentovo daljnje praćenje i liječenje nastavljeno je pri Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Rebro.

Četvrta pacijentica je djevojčica rođena 1996. godine, iz prve majčine trudnoće. Razvijala se uredno za dob i izuzev češćih upala grla, nije teže bolovala. Kako otac i

baka po ocu boluju od crijevne polipoze, a otac je kolektomiran zbog iste, 2007. godine, u dobi od 11 godina, učinjena joj je detaljna obrada. Kolonoskopskim pregledom pronađeno je mnoštvo sitnih polipa, po cijeloj sluznici kolona do cekuma, promjera do 10 mm, koji su pokazali znakove displazije niskog stupnja (dijagnoza: tubularni adenom). U dobi od 14. godina, učinjena joj je kolektomija, s formiranjem ileoanalnog rezervoara, nakon koje nije imala većih tegoba. Pacijentica je pod stalnim endoskopskim praćenjem i nalazi su zadovoljavajući. 2011. godine na kontrolnom ultrazvuku štitnjače pronađena joj je tumorozna tvorba u donjem dijelu desnog režnja štitnjače. Punkcijom lezije postavljena je dijagnoza papilarnog karcinoma štitnjače i potom je učinjena tireoidektomija. Nakon operacije, djevojka nema subjektivnih smetnji i redovito se kontrolira.

2009. godine u Kliniku se javila djevojka, tada u dobi od 16 godina, koja se žalila na bolove u epigastriju i periumbilikalno, prisutne posljednjih godinu i pol, uz povremene mučnine, povraćanje, te proljevaste stolice uz primjese krvi, i nenamjerni gubitak 5 kg unatrag mjesec dana. Majka, baka s majčine strane, majčina teta, sestrična i bratić, boluju od obiteljske polipoze kolona. Majci je, kao i njenom bratu, ranije učinjena subtotalna kolektomija s ostatnim rektumom. Djevojci je učinjena endoskopska obrada koja je pokazala brojne polipe cijelom duljinom debelog crijeva, veličine od 4 do 14 mm, za koje je postavljena dijagnoza tubularnih adenoma. 2010. godine je učinjena totalna kolektomija, s formiranjem ileoanalnog rezervoara. U početnoj fazi postoperativnog oporavka, pacijentica se žalila na povremene mučnine i gubitak tjelesne težine, no kasnije su se ti simptomi primirili i nema daljnjih subjektivnih smetnji.

Svi pacijenti koji se prate pri Klinici imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu postojanja polipoze kolona ili kolorektalnog karcinoma. U nekim je obiteljima zahvaćen veći broj članova, a dvoje su bili brat i sestra. U ovih pacijenata bolest je otkrivena u dobi od 4 do 16 godina starosti. Troje pacijenata manifestiralo se nalazom krvi u stolici, a jedan je imao nalaz sideropenične anemije. Jedna pacijentica manifestirala se naglo nastalim bolovima u abdomenu i proljevastim stolicama. U dvoje je pacijenata dijagnoza postavljena presimptomatski, u dobi od 5 i 11 godina. Endoskopskom obradom, kod

svih je oboljelih utvrđeno postojanje velikog broja adenomatoznih polipa, za koje je histološkom analizom potvrđen visok stupanj displazije. Kod jednog je pacijenta potvrđena dijagnoza *carcinoma in situ* u dobi od 11 godina. Svim dijagnosticiranim pacijentima učinjena je kolektomija, između 6. i 17. godine života. Kod 4 pacijenta učinjena je totalna kolektomija s ileoanalnom anastomozom, a kod jedne je pacijentice učinjena, u početnoj fazi, subtotalna kolektomija s formiranjem ileorektalne anastomoze.

Svi se pacijenti nakon operativnog zahvata redovito prate, izuzev jednog pacijenta, koji je zbog životne dobi, prešao u nadzor Zavoda za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti. Endoskopski nalazi postoperativnih anastomoza su zadovoljavajući i niti jedan od praćenih pacijenata nema značajnije promjene na sluznici jednjaka, želuca ili duodenuma. Laboratorijski nalazi tumorskih markera, AFP i CEA, kod svih su praćenih osoba uredni, kao i nalazi ultrazvuka štitne žlijezde i abdomena. Ipak, u jedne je pacijentice, tijekom redovitog praćenja štitnjače, presimptomatski dijagnosticiran papilarni karcinom.

10. ZAKLJUČAK

Pozitivna obiteljska anamneza polipoze kolona važan je prediktivni čimbenik FAP-a, koji se u tim slučajevima može manifestirati već u najranijoj dobi. Kolorektalni karcinom, kao jedna od najozbiljnijih komplikacija, rijetko se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi, no iskustva na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb pokazuju da se *carcinoma in situ* može pojaviti već i u dobi od 11. godina.

U studiji Dječje bolnice u Philadelphiji, u razdoblju od 1990. do 2005. godine (Alkhouri N et al. 2010), spominje se 12 pacijenata. Na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, registrirano je njih 5. Iako je riječ o rijetkom stanju kojim je zahvaćen malen broj pacijenata, dijagnoza FAP-a nosi značajan rizik od malignog oboljenja i komorbiditeta, te pravovremeno otkrivanje značajno utječe na kvalitetu i trajanje njihovog života. Zbog toga je jako značajna presimptomatska endoskopska obrada pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom.

Dijagnoza nasljedne polipoze kolona zahtjeva redovito i opsežno praćenje 1-2 puta godišnje. Osim endoskopske kontrole gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, potrebno je raditi ultrazvučne preglede štitnjače i parenhimatoznih organa, kao i laboratorijsko praćenje hormona štitnjače i tumorskih markera, CEA i AFP, zbog značajno povećanog rizika kolorektalnog karcinoma, te hepatoblastoma.

11. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem doc.dr.sc. Ireni Senečić-Čala na povjerenju koje mi je ukazala pristavši biti moj mentor pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem joj na vremenu i trudu uloženom u nastanak ovog rada, kao i brojnim savjetima koji su mi uvelike pomogli u istraživanju.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji, posebice roditeljima i braći, koji su mi najveća potpora u svemu što radim, pa tako i tijekom cijelog mog akademskog obrazovanja.

12. LITERATURA

Abbruzzese J, DuBois RN, Fujimura T, Godio L, Gordon GB, Hawk E, Hittelman WN, Jester SL, Kelloff G, King KL, Levin B, Lynch PM, Patterson S, Phillips RK, Rodriguez-Bigas MA, Saunders B, Schumacher M, Shen Y, Sherman JW, Steinbach G, Su LK, Wallace MH, Wakabayashi N, Zimmerman S (2000) The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 29:1946-52

Abraham SC, Giardiello FM, Hamilton SR, Nobukawa B, Wu TT (2000) Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J pathol* 157:747-754

Alkhoury N, Franciosi JP, Mamula P (2010) Familial adenomatous polyposis in children and adolescents. *JPGN* 51:727-732

Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Clark SK, Colas C, de Leon MP, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Meklin JP, Møller P, Möslein G, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Vasen HF, Wijnen J (2008) Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 57:704-13

Bacon J, Booker SV, Brensinger JD, Cayouette MC, Giardiello FM, Hamilton SR, Luce MC, Peterson GM (1996) Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut* 39:867-869

Bercovich D, Half E, Rozen P (2009) Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 4:22

Berk T, Cohen Z, Hamilton SR, Jen J, Krush AJ, Liu B, Papadopoulos N, Parsons RE, Powell SM, Tetu B (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332:839-47

Bisgard ML, Bülow S, Knudsen AL (2003) Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2:43-55

Blanché H, de Moncuit C, Olschwang S, Thomas G (2007) Similar colorectal cancer risk in patients with monoallelic and biallelic mutations in the MYH gene identified in a population with adenomatous polyposis. *Genet Tests* 11:315-320

Blanco I, Chimenos-Küstner E, Finestres F, Pascual M (2005) Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: Contribution of the odontostomatology examination in its diagnosis and a case description. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10:402-9

Blanco I, Campos O, Capellá G, Castellsagué E, Frebourg T, Gonzáles S, Guinó E, Nadal M, Urioste M (2008) Detection of APC gene deletions using quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments. *Clin Chem* 54:1132.1140

Booker SV, Celano P, Giardiello FM, Hamilton SR, Hylind LM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Piantadosi S, Robinson CR (1993) Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328:1313-6

Brand HS, Keller JJ, Wijn MA (2005) Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. Gardner's syndrome. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 112:340-4

Bülow S. (1989) Familial Adenomatous Polyposis. *Ann Med* 21: 299-307

Burke C, Church JM, Clark B, McGannon E (2002) Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 45:887-9

Burke CA, Church J, Levinthal G, Santisi J (2005) The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 100:1498-1502

Burn J, Chapman PD, Eastharm (1994) Familial adenomatous polyposis. Archives of Disease in Childhood 71:103-107

Cavalieri J, Cayoutte MC, Lanspa S, Luce MC, Lynch HT, Lynch J, McGinn T, Priluck I, Slominski-Castor S, Smyrk T (1995) Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. Cancer 76: 2427-33

Cleary SP, Cotterchio M, Croitoru ME, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA, Monga N (2006) Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. Cancer Epidemiol Biomarkers 15:312-314

de Vries J, Enting RH, Groen EJ, Kleibeuker JH, Links TP, Muntinghe FL, Roos A, Van Beek AP, Witjes MJ (2008) Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. Ann Surg Oncol 15:2439-2450

Durno CA (2007) Colonic polyps in children and adolescents. Can J Gastroenterol 21: 233-239

Godio L, Gordon GB, Hawk E, Kelloff G, Levin B, Lynch PM, Phillips RKS, Rodrigues-Bigas M, Saunders BP, Shen Y, Sherman J, Steinbach G, Su L-K, Wakabayashi N, Wallace MH, Zimmerman S and The Fap Study Group (2002) A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Gut 50:857-860

Goss KH, Groden J (2000) Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. Oncology 18:1967-1979

Hodgson SV, Northover JM, Whitelaw S (1996) Attitudes to predictive DNA testing in familial adenomatous polyposis. J Med Genet 33:540-543

Mougenot JF, Olschwang S, Peuchmaur M (2004) Intestinal Polyps and Polyposis. Goulet O, Kleinman RE, Sanderson IR, Shneider BL, Sherman PM, Walker WA (Ur.) Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Hamilton: BC Decker Inc, str. 966-88

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>

[http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20\(FAP_AFAP\).pdf](http://www.nchpeg.org/documents/crc/11-0456%20Fact%20sheets%20(FAP_AFAP).pdf)

<http://emedicine.medscape.com/article/175377-treatment>

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.8.1989. godine u Bjelovaru, gdje sam završila osnovnu školu i Opću gimnaziju. Maturirala sam 2008. godine i iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Služim se engleskim i njemačkim jezikom, a 2006. godine sam položila First Certificate in English (FCE), B2 razinu poznavanja engleskog jezika.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2012./2013. U suradnji s prof. dr.sc. Asjom Stipić Marković i kolegicom Ivom Topalušić, objavile smo pregledni članak pod naslovom "Omjer tlaka nad gležnjom i nadlakticom – metoda procjene kardiovaskularnog rizika" u časopisu Acta Medica Croatica, 66(4), lipanj 2013. Osim toga, plakatom koji je obrađivao istu temu, sudjelovale smo 2013. godine na Simpoziju hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju.