

## Семейный аденоматоз толстой кишки: современное состояние проблемы

О.И. КИТ, Ю.А. ГЕВОРКЯН, Н.В. СОЛДАТКИНА, Д.А. ХАРАГЕЗОВ, И.Ю. ЕФИМОВА, С.И. ПОЛУЭКТОВ, Д.О. КАЙМАКЧИ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определить возможности своевременного лечения больных семейным аденоматозом толстой кишки (САТК) с сохранением удовлетворительного качества жизни.

**Материалы и методы.** Объектом исследования послужили данные о 5 больных САТК и их 12 кровных родственниках. Проведен анализ клинических, эндоскопических, генетических особенностей заболевания и лечения.

**Результаты.** Исследование показало, что семейный анамнез, генетическое и эндоскопическое исследования позволяют установить диагноз САТК. Коlectомия с резекцией прямой кишки, формированием тонкокишечного резервуара с резервуароректальным анастомозом обеспечивает достаточное качество жизни пациентов. Обследование кровных родственников пациентов позволяет выявить новых больных, которым требуется дообследование и лечение.

**Заключение.** Проблема САТК является мультидисциплинарной, и в ее решении задействованы врачи терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, генетики, эндоскописты, рентгенологи, хирурги, онкологи. Только своевременно установленный диагноз поможет провести пациенту радикальное лечение, прежде чем разовьется рак толстой кишки.

*Ключевые слова:* семейный аденоматоз толстой кишки, обследование, лечение.

## Familial adenomatosis of the colon: current state of the problem

O.I. KIT, Yu.A. GEVORKYAN, N.V. SOLDATKINA, D.A. HARAGEZOV, I.Yu. EFIMOVA, S.I. POLUEKTOV, D.O. KAYMAKCHI

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

**Aim.** The urgency of the problem of familial adenomatosis of the colon (FAC) is caused both by the severity of the disease with the inevitable development of cancer without timely treatment, and the involvement of the patient's blood relatives in this problem. Due to the rare incidence of this disease, many issues require discussion.

To determine the possibility of timely treatment of FAC patients maintaining a satisfactory quality of life.

**Materials and methods.** The data on 5 FAC patients and 12 their blood relatives were studied. Clinical, endoscopic and genetic characteristics of the disease and treatment were analyzed.

**Results.** Demonstrated that family history, genetic and endoscopic examinations allow diagnosis of FAC. Colectomy with rectal resection and the creation of a small intestine reservoir with reservoir-rectal anastomosis provide a sufficient quality of life for patients. Examination of the patient's blood relatives reveals new patients requiring additional examination and treatment.

**Conclusion.** The problem of FAC is multidisciplinary and involves therapists, gastroenterologists, pediatricians, geneticists, endoscopists, radiologists, surgeons and oncologists. Only a timely diagnosis can help the patient to undergo radical treatment before the development of colon cancer.

*Keywords:* familial adenomatosis of the colon, examination, treatment.

КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) – тяжелое наследственное заболевание, передающееся по ауто-сомно-доминантному типу и характеризующееся развитием большого количества полипов (аденом) на слизистой оболочке толстой кишки с прогрессивным ростом и неизбежной малигнизацией при отсутствии своевременного лечения.

Частота встречаемости данного заболевания колеблется от 1 случая на 6,8 тыс. до 1 на 29 тыс. человек [1]. САТК характеризуется преимущественным поражением толстой кишки множественными аденоматозными полипами и высоким индексом их малигнизации (до 100%) [2]. Количество полипов толстой кишки может варьировать [3].

САТК развивается вследствие герминальной мутации в гене APC (Adenomatous Polyposis Coli), которая обнаруживается в 80–90% случаев классического и в 10–30% аттенуированного САТК [4]. Следует отметить, что олигополи-

поз также может быть проявлением биаллельной мутации гена *MUTYH* [5].

APC является геном-супрессором опухолевого роста и играет ключевую роль в работе wnt-сигнального пути, участвуя в деградации β-катенина в цитоплазме клеток. Мутации, изменяющие структуру белка APC, приводят к активации транскрипции некоторых генов и онкогенов, контролирующих рост и деление клеток [6–9].

В настоящее время в клинической практике используется классификация, подразделяющая САТК по клиническому течению. *Классическая форма* – наиболее частая, первые симптомы появляются в возрасте 14–16 лет, злокачественное перерождение наступает к 30–40 годам. В случае *тяжелой формы* клиническая картина заболевания проявляется в детском возрасте, при эндоскопии определяются сотни и тысячи полипов, а злокачественная трансформация наступает к 18–25 годам. *Ослабленная форма*

характеризуется наличием в толстой кишке менее 100 полипов, которые расположены преимущественно в правых отделах толстой кишки, клинические проявления развиваются в возрасте 40–45 лет, малигнизация – в 50 лет.

**Клинические проявления** САТК обусловлены поражением толстой кишки с нарушением ее функции и развитием метаболического синдрома. К наиболее частым проявлениям заболевания относят периодические боли в животе, склонность к жидкому стулу, возможны примесь слизи, крови в кале, слабость, анемия. При беседе с пациентом особое внимание следует уделить сбору семейного анамнеза: практически все пациенты указывают на наличие этого заболевания или операций на кишечнике с выведением кишечной стомы у кого-то из их родственников. Это позволяет врачу заподозрить наличие САТК и провести соответствующее обследование.

Основными методами **диагностики** САТК являются: 1) колоноскопия с определением степени поражения различных отделов толстой кишки, количества и размеров полипов, с обязательным выполнением множественной биопсии; 2) ректороманоскопия с оценкой распространенности и степени поражения полипами прямой и части сигмовидной кишки; 3) гастроскопия для определения сопутствующих патологических изменений желудка, наличия полипов с возможной их малигнизацией; 4) рентгенологические исследования (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ) при наличии опухоли толстой или прямой кишки; 5) генетическое исследование, проводимое не только у больных с клиническими и эндоскопическими проявлениями, но и у их ближайших родственников для диагностики ранних стадий болезни. У всех пациентов с классической или тяжелой формой заболевания необходимо проводить ДНК-диагностику гена *APC*, а при отрицательном результате – исследовать первичную структуру гена *MUTYH*.

**Лечение** САТК в настоящее время только хирургическое, оно показано при большом количестве аденом, а также при наличии аденом с высокой степенью дисплазии. Абсолютным показанием для колэктомии при САТК является наличие классической или тяжелой формы заболевания, а также подтвержденный или предполагаемый рак кишки. Относительные показания к операции включают наличие множественных аденом размером >6 мм, увеличение числа аденом и невозможность адекватного обследования толстой кишки из-за множества мелких полипов. Радикальное хирургическое лечение САТК предусматривает удаление всей толстой кишки (колэктомия) с формированием илеоректального анастомоза или илеостомией. Эндоскопическая полипэктомия возможна при числе полипов <20 при ослабленной форме полипоза. Однако данный метод является поддерживающим и не может заменить операцию.

#### Сведения об авторах:

*Кит Олег Иванович* – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (РНИОИ).

*Геворкян Юрий Артушевич* – д.м.н., проф., зав. отд-нием абдоминальной онкологии №2 РНИОИ

*Харагезов Дмитрий Акимович* – к.м.н., хирург-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №2 РНИОИ

*Ефимова Ирина Юрьевна* – науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии РНИОИ

*Полуэктов Сергей Игоревич* – хирург-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №2 РНИОИ

*Каймакчи Дмитрий Олегович* – хирург-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №2 РНИОИ

## Материалы и методы

В клинике ФГБУ РНИОИ Минздрава России в последние 2 года находилось на обследовании и лечении 5 пациентов с установленным диагнозом диффузного САТК, данные о которых мы и использовали для анализа. Возраст пациентов составлял от 22 до 40 лет; среди них три женщины и двое мужчин. Все пациенты комплексно обследованы: выполнены колоноскопия (**рис. 1, см. на цветной вклейке**) с множественной биопсией, ректороманоскопия, гастроскопия, рентгенологические исследования.

Для выполнения молекулярно-генетического исследования из лейкоцитов периферической крови выделяли геномную ДНК по стандартной методике, используя фенол-хлороформную экстракцию. Концентрацию полученных препаратов ДНК измеряли на флуориметре Qbit 2.0 (Invitrogen, США) с помощью набора Quant-iT™ MdsDNA и довели ее до 2 нг/мкл; 15 кодирующих экзонов гена *APC* с примыкающими частями интронов (50–100 пар нуклеотидов) амплифицировали методом полимеразной цепной реакции с использованием 23 пар праймеров. Далее полученные фрагменты ДНК секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора ABI PRISM 3500 (8 capillaries; Applied Biosystems). У всех больных изучался семейный анамнез.

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов была классическая форма САТК с наличием характерных жалоб. Наследственные мутации обнаружены у всех 5 исследуемых (100%). Поиск мутаций проведен у 12 кровных родственников пациентов. У 4 человек выявлены аналогичные варианты. Все семьи прошли медико-генетическое консультирование с рекомендациями по осуществлению пожизненного клинического мониторинга лицам с выявленными мутациями.

Четыре пациента имели родственника первой степени родства с аденоматозным полипозом, и у одного пациента с высокой вероятностью мутация возникла *de novo*. Герминальные мутации представлены следующими типами: три нонсенс-мутации (60%), одна делеция (20%) и одна мутация сайта сплайсинга (20%): 847C>T (p.Arg283Term), c.2362A>T (p.Lys788Term), c.2365C>T (p.Gln789Term), c.1744-2A>G, 1309del5(c.3927\_3931delAAAGA) (**рис. 2, см. на цветной вклейке**). Все они приводят к возникновению укороченного белка и, следовательно, являются истинно патогенными.

В качестве примера приводим клиническое описание и анализ родословной одного из пациентов с мутацией 1309del5(c.3927\_3931delAAAGA).

**Пробанд К.**, 33 года, классическая форма САТК. При гистологическом исследовании выявлены тубулярные аденомы толстого кишечника с дисплазией 2-й степени эпителия желез. При колоноскопии обнаружено более тысячи полипов диаметром от 0,3 до 3 см во всех отделах толстой кишки. В семье отец пробанда (II-4) в 36 лет прооперирован по поводу рака толстой кишки на фоне САТК, в 42 года умер. Братья и сестры отца здоровы. Бабушка пробанда (I-2) умерла в 67 лет от рака почки, дедушка (I-1) – в 72 года от рака легкого. Брат пробанда

#### Контактная информация:

*Солдаткина Наталья Васильевна* – д.м.н., с.н.с. отд-ния абдоминальной онкологии №2 РНИОИ; 8(918)545-30-04; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru.

## Характеристика пациентов с САТК

Пациент	Возраст возникновения полипоза	Количество полипов	Мутация	Количество родственников с мутацией
1	22 года	Более 1000 полипов	847C>T(p.Arg283Term)	1 (сын)
2	40 лет	То же	c.2362A>T(p.Lys788Term)	?
3	28 лет	« «	c.2365C>T(p.Gln789Term)	0
4	36 лет	« «	c.1744-2A>G	1 (сын)
5	33 года	« «	1309del5(c.3927_3931delAAAGA)	2 (брат и племянница)

(III-1) в 30 лет прооперирован в РОНЦ РАМН по поводу рака толстой кишки на фоне САТК. Проведено генетическое исследование детям пробанда и ее брата. Мутация 1309del5 выявлена у племянницы пробанда, 7 мес (IV-1). На рис. 3, 4 (см. на цветной вклейке) представлены родословная семьи и сиквенс пациентки. Сводные данные о пациентах приведены в таблице.

Может возникнуть вопрос: зачем мы уделяем столько внимания обследованию родственников пациента? Ответаем: это является важным аспектом проблемы САТК. Если выявлен хотя бы один пациент с САТК, это значит, что рядом с ним существует несколько потенциальных пациентов, которых необходимо обследовать и своевременно лечить. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG), в первую очередь необходимо проводить генетическое тестирование, включающее анализ генов *APC* и *MUTYH*. Это исследование проводится в любом возрасте, у маленьких детей удобнее исследовать не кровь, а буккальный эпителий. При выявлении генетических мутаций, характерных для САТК, рекомендовано проведение колоноскопии начиная с 8-летнего возраста. Детям до 7 лет раз в 2 года следует проводить исследование  $\alpha$ -фетопротейна и УЗИ [10].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), эндоскопическое обследование при классическом САТК должно проводиться пожизненно. При бессимптомном носительстве мутации рекомендуется выполнение ректороманоскопии гибким фиброскопом каждые 2 года начиная с 10–12-летнего возраста. При обнаружении хотя бы одной аденомы колоноскопию в дальнейшем следует проводить ежегодно [11]. Оперативное лечение рекомендовано с 18 лет, а при тяжелом течении заболевания – с 15 лет.

Все наши пациенты радикально прооперированы, выполнена лапароскопическая колэктомия с резекцией прямой кишки, формированием тонкокишечного резервуара с резервуароректальным анастомозом. Оперативное вмешательство заканчивалось наложением превентивной илеостомы. Интра- и послеоперационных осложнений у наших пациентов не было. Реконструктивные операции на тонкой кишке с восстановлением естественного пассажа кишечного содержимого выполнялось пациентам через 2 мес после оперативного вмешательства.

Гистологическое исследование удаленного препарата у одного из пяти пациентов выявило развитие рака в одном из

полипов толстой кишки. Это свидетельствует о важности своевременного радикального лечения САТК [12, 13].

После перенесенной операции по удалению всей толстой кишки обязательной является дальнейшая курация пациента гастроэнтерологом с подбором диеты и лекарственного сопровождения для обеспечения адекватного пищеварения и дефекации. Динамическое наблюдение за пациентами включает в себя также ежегодную эндоскопию прямой кишки и тонкокишечного резервуара. Отрадно отметить, что у всех наших пациентов сформировалось приемлемое качество жизни со стулом 6–15 раз в сутки. Два пациента в сроки от 8 до 12 мес после операции вернулись к работе, остальные не были трудоустроены и до операции, но вернулись к прежней жизни.

### Заключение

Проблема САТК является мультидисциплинарной, и в ее решение должны быть включены врачи терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, генетики, эндоскописты, рентгенологи, хирурги, онкологи. Особая роль в этой команде отводится терапевтам и гастроэнтерологам, к которым впервые обращается молодой пациент с не очень ярко выраженными жалобами. Сбор семейного анамнеза и знание об этой проблеме помогут провести соответствующий комплекс обследования (в первую очередь, генетическое и эндоскопическое) и установить диагноз САТК. Заподозрить САТК необходимо уже при количестве колоректальных полипов >10 при наличии в семейном анамнезе родственника с синдромом полипоза. Только своевременно установленный диагноз поможет провести пациенту радикальное лечение, прежде чем разовьется рак толстой кишки. В случае отказа пациента с установленным диагнозом САТК от оперативного лечения не следует забывать ежегодно выполнять колоноскопию для контроля течения заболевания и исключения малигнизации полипов. На плечи терапевта или гастроэнтеролога ложится также инициация и координация обследования родственников пациента.

Командная работа врачей разных специальностей является залогом успешного лечения пациентов с таким тяжелым заболеванием, как САТК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1658-64.
- Kastrinosand F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405-15.
- Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Mar 16;15:5. doi: 10.1186/s13053-017-0065-x. eCollection 2017.
- Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med*. 2007;7(1):29-46.

5. 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;71:427-33.
6. Ефимова И.Ю., Тимошкина Н.Н., Солдаткина Н.В., Геворкян Ю.А., Водолажский Д.И. Молекулярная диагностика герминальных мутаций в гене APC. В кн.: Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». Москва, 2017. Т.1. С.425-6 [Efimova IYu, Timoshkina NN, Soldatkina NV, Gevorkyan YuA, Vodolazhskiy DI. Molecular diagnostics of germinal mutations in the APC gene. In: *Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017»* [Collection of Proceedings of the 9<sup>th</sup> All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Molecular Diagnostics 2017"]. Moscow, 2017. Vol. 1. P. 425-6 (In Russ.)].
7. Wachsmannova-Matelova L, Stevurkova V, Adamcikova Z, Holec V, Zajac V. Different phenotype manifestation of familial adenomatous polyposis in families with APC mutation at codon 1309. *Neoplasma.* 2009;56(6):486-9.
8. Ripa R, Bisgaard ML, Bülow S, Nielsen FC. De novo mutations in familial adenomatous polyposis (FAP). *Eur J Hum Gen.* 2002;10:631-63.
9. Kastrinosand F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J.* 2011;17(6):405-15.
10. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2): 223-62; quiz 263.
11. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33(2):209-17.
12. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. Современные возможности колопроктологии: трансанальная эндоскопическая хирургия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;25(4):86-91 [Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV. Modern options in coloproctology: transanal endoscopic surgery. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;25(4):86-91 (In Russ.)].
13. Тарасов В.А., Матишов Д.Г., Шин Е.Ф., Бойко Н.В., Тимошкина Н.Н., Махоткин М.А., Ломоносов А.М., Кирпий А.А., Кит О.И., Максимов А.Ю. Аберрантная экспрессия микроРНК при развитии злокачественных опухолей толстой кишки. *Генетика.* 2014;50(10):1232 [Tarasov VA, Matishov DG, Shin EF, Boyko NV, Timoshkina NN, Makhotkin MA, Lomonosov AM, Kirpiy AA, Kit OI, Maksimov AYU. Aberrant expression of microRNA in the development of malignant tumors of the colon. *Genetika.* 2014;50(10):1232 (In Russ.)].

Поступила 04.06.17