

Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина,
Ф.Н. Гречкин, М.А. Кожушко, И.Ю. Ефимова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Hereditary colorectal cancer: genetics and screening diagnostics

O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, F.N. Grechkin,
M.A. Kozhushko, I.Yu. Yefimova

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные об основных формах наследственного *рака толстой кишки* (РТК) и рассмотреть вопросы его диагностики, генетического тестирования и ведения пациентов.

Основные положения. РТК является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических нозологий в России. В 30% случаев заболевание обусловлено наследственной предрасположенностью, однако лишь 5% всех форм РТК развиваются на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), семейный аденоматозный полипоз, MUTYH-ассоциированный полипоз, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца-Егерса и зубчатый полипоз. В обзоре рассмотрены клинические и генетические характеристики двух основных наследственных колоректальных синдромов — синдрома Линча и семейного аденоматозного полипоза.

Заключение. Клинические и молекулярно-генетические исследования наследственных форм РТК позволяют разработать индивидуальный комплексный подход к верификации диагноза, оценке

Aim of review. To present the data on main forms of hereditary colorectal cancer (CRC) and to discuss issues of its diagnostics, genetic testing and patient management.

Summary. CRC is one of the most widespread oncologic diseases and takes the leading positions for morbidity and mortality in the pattern of neoplastic diseases in Russia. In 30% of cases disease development is associated to genetic predisposition, however only 5% of all CRC cases are linked to established hereditary syndromes, such as Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer), family adenomatous polyposis, MUTYH-associated polyposis, juvenile polyposis, hereditary mixed polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome and serrated polyposis syndrome. The current review presents clinical and genetic features of two basic colorectal hereditary syndromes — Lynch syndrome and family adenomatous polyposis.

Conclusion. Both clinical and molecular genetic investigations of hereditary CRC forms make possible individual comprehensive approach for diagnosis verification, evaluation of cancer risk, early diagnostics, treatment and prevention for decrease of morbidity and mortality.

Key words: colorectal cancer, hereditary non-polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis.

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ». Контактная информация: rnioi@list.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
Kit Oleg I. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, the CEO of Rostov Scientific Research Institute of Oncology. Contact information: rnioi@list.ru
Ефимова Ирина Юрьевна — врач-генетик, научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология» ФГБУ «РНИОИ». Контактная информация: 9889966451@gmail.com; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
Yefimova Irina Yu. — genetic doctor, research associate, Molecular Oncology laboratory, Rostov Scientific Research Institute of Oncology. Contact information: 9889966451@gmail.com

Поступила: 04.10.2017 / Received: 04.10.2017

риска развития рака, ранней диагностике, лечению и профилактике с целью снижения заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: колоректальный рак, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз.

Для цитирования: Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Гречкин Ф.Н., Кожушко М.А., Ефимова И.Ю. Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):18-25
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25

For citation: Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Grechkin F.N., Kozhushko M.A., Yefimova I.Yu. Hereditary colorectal cancer: genetics and screening diagnostics. Ru J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):18-25
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25

Введение

В России показатель распространенности злокачественных новообразований в 2016 г. составил 2403,5 на 100000 населения, что выше уровня 2006 г. (1730,9) на 38,8% [1]. Рак толстой кишки (РТК) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний [1]. Для РТК характерны высокие темпы роста заболеваемости и смертности, сохраняющиеся в течение последних десятилетий, особенно в развитых странах. Ежегодное число заболевших РТК во всём мире приближается к 1,5 млн (в 2012 г. зарегистрированы 1 млн 360 тыс.) [2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России рак этой локализации занимает 4-е место. В 2016 г. в РФ из поставленных на учет 530509 больных с впервые установленным диагнозом ЗНО у 60275 (11,3%) был колоректальный рак (КРР) [1]. С 2005 по 2015 г. в России абсолютный прирост заболеваемости РТК составил 26,09%. В структуре смертности населения РФ от ЗНО удельный вес рака ободочной кишки составляет 7,9%, прямой кишки — 5,7% [1].

В большинстве случаев РТК имеет спорадический характер [3]. У 30% пациентов прослеживается семейная история заболевания, но лишь у 5% из них КРР развивается на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (СЛ, наследственный неполипозный КРР), семейный аденоматозный полипоз (САП), MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП), ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца—Егерса и зубчатый полипоз [3–5]. Зубчатый полипоз характеризуется множественными зубчатыми полипами в толстой кишке с высоким риском развития КРР, однако генетическая основа этого синдрома не выявлена [6]. Большинство семейных случаев КРР (20–30%) не входят в состав какого-либо синдрома и, возможно, имеют мультигенную этиологию [3, 6].

В этом обзоре будут рассмотрены клинические и генетические аспекты двух основных наследственных колоректальных синдромов — СЛ и САП.

Синдром Линча

СЛ, или наследственный неполипозный КРР, — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающееся вследствие мутации в одном из генов репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) либо в гене *EpCAM* [4]. Основное клиническое проявление СЛ — КРР, средний возраст развития которого при СЛ составляет 44–61 год, что на 20 лет раньше, чем в общей популяции. Опухоли чаще (у 60–80% больных) возникают проксимально к селезеночному изгибу [7]. При СЛ отмечается высокая частота развития метастазов рака [8–10]. В возрасте около 50 лет возможно появление 1–2 колоректальных аденом [11]. Развитие рака на месте полипов при СЛ происходит намного быстрее (35 мес), чем при спорадическом КРР (10–15 лет) [11]. Гистологически опухоли часто низкодифференцированные, но, несмотря на это, у пациентов с СЛ более благоприятный прогноз выживаемости по сравнению с больными спорадическим раком при одинаковых стадиях развития опухолевого процесса [11].

СЛ характеризуется повышенным риском развития множества внекишечных злокачественных опухолей (табл. 1).

У 54% женщин рак эндометрия развивается при мутациях в генах *MLH1* и *MSH2*, у 71% — в гене *MSH6* и у 15% — в гене *PMS2*. Более позднее возникновение КРР и рака эндометрия наблюдается у пациентов с мутацией в гене *MSH6* [7]. Другие новообразования с пожизненным риском 4–25%: переходно-клеточный рак мочевого тракта, аденокарциномы яичников, желудка, гепатобилиарного тракта и тонкой кишки, рак мозга (глиобластома), рак сальных желез [7, 13]. Некоторые исследователи обсуждают вопрос о повышенном риске развития рака поджелудочной железы при СЛ [7]. Относительный риск развития рака простаты может быть в 2–2,5 раза выше, чем в общей популяции [7]. Также описаны гемобластозы и опухоли гортани, но конкретная взаимосвязь их развития с СЛ не установлена [7].

Таблица 1. Риск развития внекишечных опухолей при синдроме Линча к 70 годам
Table 1. The risk of development of extraintestinal neoplasms in Lynch syndrome by the age of 70

Локализация опухоли	Риск развития рака, %		Средний возраст установления диагноза, годы
	в общей популяции	при СЛ	
Эндометрий	2,7	—	65
MLH1/MSH2	—	14–54	48–62
MSH6	—	17–71	54–57
PMS2	—	15	49
Желудок	<1	0,2–13	49–55
Яичники	1,6	4–20	43–45
Молочная железа	12,4	5–18	52
Простата	16,2	9–30	59–60
Мочевыделительная система	<1	0,2–25	52–60
Тонкая кишка	<1	0,4–12	46–49
Поджелудочная железа	1,5	0,4–4,0	63–65
Гепатобилиарный тракт	<1	0,02–4	54–57
Головной мозг/центральная нервная система	<1	1–4	50
Сальные железы	<1	1–9	?

Фенотипические стигмы СЛ наблюдаются редко, но могут включать пятна цвета «кофе с молоком», опухоли сальных желез и кератоакантомы [14]. Пятна цвета «кофе с молоком» встречаются при одной из разновидностей СЛ, называемой синдромом конституциональной недостаточности системы репарации неспаренных оснований, который развивается при биаллельных мутациях в генах-мишенях. У данных пациентов КРР или другие опухоли, ассоциированные с СЛ, развиваются в молодом возрасте (в детстве и юности) [15].

Существует несколько вариантов клинических критериев, разработанных для выявления пациентов, у которых предположительно имеется СЛ. В 1990 г. Международная совместная группа по наследственному неполипозному раку толстой кишки установила критерии Амстердам I [16]:

1 — наличие трех или более родственников с гистологически подтвержденным РТК, один из которых имеет родство первой степени с остальными двумя (необходимо исключить САП);

2 — наличие РТК хотя бы в двух поколениях;

3 — у одного или нескольких родственников РТК развился в возрасте до 50 лет.

Более точными являются критерии Амстердам II, принятые в 1999 г. [17]. В них дополнительно включено наличие внекишечных опухолей, наиболее часто наблюдаемых при СЛ, в частности рак эндометрия, тонкой кишки, мочевыводящих путей. В настоящее время добавлены также другие связанные с СЛ опухоли, такие как рак яичников, желудка, гепатобилиарного тракта и головного мозга. Пересмотренные критерии Bethesda являются третьим клинико-патологическим критерием и содержат те же клинические показатели при обязательном одновременном их

выполнении с определением *микросателлитной нестабильности* (МСН) и/или иммуногистохимическим исследованием опухоли [18].

Генетические изменения

Развитие СЛ определяется наследственными мутациями одного из генов репарации неспаренных оснований ДНК, а именно *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Эти гены отвечают за точность репликации ДНК, корректируя потери пар нуклеотидов, небольшие делеции и инсерции, возникающие вследствие проскальзывания полимеразы при репликации ДНК [3, 5]. Мутации в гене *ErCAM*, расположенном несколько выше гена *MSH2*, блокируют ген *MSH2*, вызывая фенотипические проявления, сходные с симптомами СЛ. Около 90% пациентов с СЛ имеют мутации в генах *MLH1* и *MSH2* и до 10% — в гене *MSH6*. Небольшой процент случаев СЛ приходится на мутации в генах *PMS2* и *ErCAM* [5]. Также довольно редкими являются наследственные эпимутации, приводящие к гиперметилированию гена *MLH1* [20].

Основная молекулярно-генетическая характеристика опухолей при СЛ — наличие МСН, которая проявляется повсеместными мутациями в последовательностях микросателлитов, определяемых в опухолевой ДНК. МСН свидетельствует о дефекте в одном из генов репарации неспаренных нуклеотидов, вызванном либо соматической (эпигенетической) инактивацией (гиперметилирование промотора гена *MLH1* при спорадическом РТК), либо наследственной мутацией в этих генах (СЛ). МСН определяется в большинстве случаев малигнизации кишки при СЛ и у 12% пациентов со спорадическим РТК. Однако опухоли, обусловленные мутацией в гене *MSH6*,

могут демонстрировать низкий уровень МСН либо отсутствие изменений длины микросателлитных локусов [7].

Согласно рекомендациям Bethesda, для исследования МСН в опухолях толстой кишки используют панель из 5 маркеров: 2 мононуклеотидных, таких как BAT25 и BAT26, а также 3 динуклеотидных: D5S346, D2S123 и D17S250. Результаты исследования трактуют следующим образом: опухоль микросателлитно стабильна (microsatellite stable [MSS]), если все маркеры не изменены; опухоль с низким уровнем МСН, если изменен один маркер (low level of microsatellite instability [MSI-L]); опухоль с высоким уровнем МСН, если изменено более одного маркера (high level of microsatellite instability [MSI-H]).

Иммуногистохимический анализ с использованием антител к белкам генов репарации выявляет потерю экспрессии и помогает при идентификации пациентов с СЛ. Патогенные изменения (наследственные либо соматические) в генах *MMR* определяются по частичному или полному отсутствию продукции белков *MMR* [5].

Мутации гена *BRAF* отмечаются у 15% больных со спорадическими опухолями толстой кишки, тогда как в опухолях у больных с СЛ, для которого характерна МСН, мутации в гене *BRAF* не описаны, следовательно, наличие *BRAF*-мутации в опухоли с высокой степенью МСН свидетельствует об отсутствии СЛ [21].

Генетическое тестирование

Для идентификации пациентов с СЛ используют различные методы: клинические критерии (Амстердамские критерии, пересмотренные критерии Bethesda), компьютерные модели расчета риска, исследование опухоли, ДНК-диагностика герминальных мутаций. Поскольку использование клинических критериев для идентификации пациентов с СЛ не является методом с оптимальной чувствительностью и эффективностью, EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention), NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) и MSTF (the Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) одобрили универсальный скрининг СЛ [22]. Согласно рекомендациям MSTF, всем пациентам с КРР моложе 70 лет либо старше 70 лет с отягощенным семейным анамнезом по СЛ необходимо проводить скрининг. Для анализа можно использовать исследование МСН и/или иммуногистохимический анализ белков *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*. Опухоли с потерей функции гена *MLH1* тестируют на наличие *BRAF*-мутации либо определяют гиперметилирование *MLH1*-промотора. При обнаружении пациентов с СЛ в ходе универсального скрининга их направляют на генетическое обследование, которое может включать определение наследственных мутаций в генах репарации неспаренных оснований (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)

либо в гене *EP300*. Пациенты с раком эндометрия моложе 50 лет, известными семейными мутациями в генах репарации неспаренных оснований, пациенты, подходящие по Амстердамским критериям либо критериям Bethesda, и те, у которых персональный риск развития СЛ более 5%, также нуждаются в генетическом обследовании.

Тактика ведения пациентов

Для скрининга РТК пациентам, у которых имеется риск развития СЛ, рекомендовано проведение колоноскопии 1 раз в год либо 1 раз в 2 года, начиная с 20–25-летнего возраста, либо за 2–5 лет до возраста, в котором обнаружен РТК в семье (в случае установления диагноза до 25 лет). У пациентов с СЛ повышен риск развития внекишечных опухолей, в связи с этим рекомендовано ежегодное проведение физикального обследования и разъяснительных бесед с пациентом и его семьей. С целью скрининга рака эндометрия необходимо выполнять УЗИ органов малого таза у женщин раз в год с 30–35-летнего возраста. Для исключения рака яичников женщинам с СЛ необходимо ежегодно проводить трансвагинальное УЗИ с 30–35-летнего возраста. Гистерэктомия и билатеральная сальпингоофорэктомия должны быть предложены женщинам, не планирующим деторождение, либо в возрасте более 40 лет. Скрининг рака желудка с помощью эзофагогастродуоденоскопии и биопсии антрального отдела проводят у пациентов с СЛ с 30–35 лет. При обнаружении *Helicobacter pylori* необходимо провести лечение пациента. Последующее обследование осуществляют каждые 2–3 года в зависимости от индивидуальной степени риска. Скрининг рака мочевыводящих путей нужно проводить ежегодно вместе с исследованием мочи, начиная с 30–35-летнего возраста [23–25].

Во многих исследованиях установлено, что аспирин, возможно, может быть эффективен в качестве превентивной меры в отношении развития рака у пациентов с СЛ, однако окончательных доказательств нет. В связи с этим применение аспирина возможно только после обсуждения с пациентом возможных рисков, предполагаемой пользы и отсутствия доказанной эффективности данного метода лечения [26].

Семейный аденоматозный полипоз

САП — это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающийся вследствие мутации в гене *APC* (adenomatous polyposis coli) [27]. В зависимости от места локализации мутации в гене САП может манифестировать в классической форме (классический САП) либо в форме *аттенуированного* САП (АСАП) [4, 28]. Частота встречаемости САП 1:13000. Классическая форма САП характеризуется появлением в подростковом возрасте сотен и тысяч (как минимум 100) полипов на всем протяжении толстой кишки. К 15 годам

Таблица 2. Классификация дуоденального полипоза по Шпигельману при САП

Table 2. Spiegelman classification of duodenal polyposis in FAP

Критерии	Очки		
	1	2	3
Количество полипов	1–4	5–20	>20
Размер полипов, мм	1–4	5–10	>10
Гистологическое строение	Трубчатая	Ворсинчатая	Трубчато-ворсинчатая
Дисплазия	Низкой степени	–	Высокой степени

Примечание. Стадия 0 – 0 очков, стадия I – от 1 до 4, стадия II – от 5 до 6, стадия III – от 7 до 8, стадия IV – от 9 до 12 очков.

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов с дуоденальным полипозом при САП

в соответствии со стадией по Шпигельману

Table 3. Guidelines on FAP-associated duodenal polyposis management according to Spiegelman stage

Стадия по Шпигельману	Частота выполнения эндоскопии	Превентивная химиотерапия	Хирургическое лечение
0	1 раз в 4 года	Нет	Нет
I	1 раз в 2–3 года	Нет	Нет
II	1 раз в 2–3 года	±	Нет
III	1 раз в 6–12 мес	±	±
IV	1 раз в 6–12 мес	±	Да

аденомы толстой кишки имеются приблизительно у 50% пациентов, а к 35 годам – у 95%. При отсутствии лечения КРР у таких пациентов развивается в среднем в возрасте 39 (35–43) лет [29]. АСАП характеризуется наличием в среднем 30 полипов (олигополипоз) [3]. Данная патология может быть заподозрена у пациентов в возрасте 40–50 лет, у которых имеются в совокупности 10–100 аденом. Риск развития КРР у пациентов с АСАП составляет 70%, но он развивается на 12 лет позже, чем при классической форме САП [3, 29].

Следует отметить, что олигополипоз может быть проявлением как наследственной мутации гена *APC*, так и биаллельной мутации гена *MUTYH* (*MUTYH*-ассоциированный полипоз будет рассмотрен далее) [30].

При САП также возможно развитие внекишечных доброкачественных и злокачественных процессов. Особую опасность представляют аденомы и рак двенадцатиперстной кишки (ДПК) [31]. Аденомы ДПК обнаруживают у 30–70% пациентов с САП, а риск их появления в течение жизни составляет почти 100%, риск развития рака ДПК – 4–10%. Для определения степени тяжести заболевания, а также тактики ведения пациентов с полипами ДПК используют классификацию Шпигельмана (табл. 2, 3) [3, 31, 32]. Аденомы тощей и подвздошной кишки встречаются спорадически. У 50% пациентов обнаруживают полипы желудка, большинство из которых являются доброкачественными полипами фундальных желез. Аденомы желудка возникают

у 10% пациентов с САП, чаще всего в антральном отделе. Риск развития рака желудка чрезвычайно низкий – 0,6–1% [2, 31].

К злокачественным новообразованиям, реже встречающимся при САП, относят гепатобластому, рак щитовидной железы, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и центральной нервной системы [4, 29, 33]. Сочетание колоректальных полипов и первичной опухоли мозга (медуллобластома) получило название «синдром Крайля (Тюрко)».

Десмоидные опухоли обнаруживают у 10% пациентов с САП, и обычно они располагаются в брыжейке тонкой кишки, брюшной стенке либо на конечностях [34]. Наличие интраабдоминальных десмоидных опухолей является плохим прогностическим признаком. Несмотря на то что опухоли данного типа не имеют метастатического потенциала, их местное распространение и инвазивный рост с повреждением внутрибрюшных структур и послеоперационные осложнения являются основными причинами смерти пациентов с САП [4]. Внекишечные доброкачественные проявления могут быть способом диагностики при обследовании родственников пациента первой степени [4, 35].

Врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки глаза – отдельные округло-овальные пигментированные участки размером от 0,1 до 1 диаметра оптического диска, расположенные на глазном дне, определяют более чем у 90% пациентов с САП. Билатеральная либо множественная (>4) гипертрофия пигментного эпителия сетчатки

является клиническим маркером бессимптомного носительства в семьях больных с САП.

У пациентов с САП могут быть обнаружены некоторые повреждения полости рта и челюстно-лицевой области. На панорамной рентгенограмме челюсти определяются остеосклеротические поражения костей, которые также могут служить предиктивным маркером появления полипов в семьях больных с САП [35, 36]. Сосудистые уплотнения слизистой оболочки полости рта также могут быть клиническим признаком САП [37]. У пациентов с САП повышен риск развития остеом челюсти (у 46 — 93% пациентов), одонтом (у 9 — 83%), дополнительных зубов (у 11 — 27%) либо непрорезавшихся зубов (у 4 — 38%) [38, 39]. Кроме того, частота образования назофарингеальной аденофибромы у пациентов с САП в 25 раз выше, чем в общей популяции [40].

К поражениям кожи при САП относят липомы, фибромы, кисты сальных желез и эпидермоидные кисты. В более ранних исследованиях сочетание колоректальных аденоматозных полипов с внекишечными проявлениями определяли как синдром Гарднера. В настоящее время общепризнано, что у большинства пациентов с САП развивается один или несколько внекишечных патологических процессов, связанных с САП [29].

Генетические изменения

Ген *APC*, расположенный на хромосоме 5q21, является геном-супрессором опухолевого роста. В 1991 г. было установлено, что дефекты данного гена приводят к развитию САП [27]. Ген *APC* имеет 15 экзонов и кодирует 2843 аминокислотных остатка белка, играющего ключевую роль в Wnt сигнальном пути. Мутации гена *APC* обнаруживают у 80–90% больных с классическим САП и у 10–30% — с АСАП [4]. Описано более 300 различных мутаций данного гена. Большинство из них представлены делециями и инсерциями, которые приводят к сдвигу рамки считывания, а также нонсенс-мутациями, обуславливающими синтез укороченного белка *APC*. Наибольшая частота соматических мутаций гена *APC* определяется в части 5' экзона 15 между кодонами 1286 и 1513 и в кодоне 1309 [29, 41].

Исследования связи мутаций гена *APC* с определенными фенотипическими проявлениями показывают, что мутации в центральной части гена (между кодонами 160 и 1393) приводят к развитию классического САП, а мутации между кодонами 1250 и 1464 становятся причиной развития множественного полипоза (более 1000 колоректальных полипов). В противоположность этому мутации на концах 3' и 5' гена предрасполагают к развитию АСАП [28, 41]. Генотип-фенотип-корреляции для дуоденальных полипов при САП недостаточно ясны, но, возможно, существует связь с мутациями, возникающими дистальнее кодона 1400 в экзоне 15 [31].

Зарегистрировано несколько генотип-фенотип-корреляций. Множественные внекишечные пора-

жения связаны с мутациями в кодонах 1465, 1546 и 2621, поражения глазного дна (СНРРЕ) — с мутациями между кодонами 463 и 1444, рак щитовидной железы — с частью 5' экзона 15 (за пределами кодонов 1286–1513) в кодоне 1061, десмоидные опухоли — с мутациями на конце 3' кодона 1444. Мутации гена *APC* между кодонами 697 и 1224 были причиной 3-кратного увеличения риска образования опухолей головного мозга, а также 13-кратного увеличения риска развития медуллобластомы [33]. Однако при генетическом консультировании семей больных с САП необходима осторожность, так как существует множество внутри- и межсемейных фенотипических различий.

Мутация *I1307K* гена *APC* характерна для 6% евреев ашкеназов. Данная нуклеотидная замена Т на А в положении 3920 приводит к появлению обширного мононуклеотидного участка, состоящего из 8 адениновых пар оснований на одном из аллелей гена *APC*. Сама по себе мутация не вызывает нарушения функции белка, однако она может привести к появлению дополнительной соматической мутации в этом аллеле гена *APC* при проскальзывании полимеразы в процессе репликации ДНК. Мутация *I1307K* вызывает увеличение риска развития КРР в 2 раза [42].

Тактика ведения пациентов

Исследование гена *APC* проводят при определенных показаниях: 100 или более колоректальных аденом либо наличие родственника первой степени родства, имеющего САП; 20 и более кумулятивных колоректальных аденом (при подозрении на АСАП) либо наличие родственника первой степени родства, имеющего АСАП. При отсутствии информативных генетических тестов пациентам, у которых заподозрен САП, необходимо проходить эндоскопический скрининг с ежегодной ректороманоскопией либо колоноскопией, начиная с 10–15-летнего возраста [29]. Лицам, у которых заподозрен АСАП, генетическое тестирование рекомендуется проводить при обнаружении 20 и более кумулятивных аденом. При наличии риска развития АСАП необходимо проводить эндоскопический скрининг больных с колоноскопией в возрасте 12, 15, 18 лет и 21 год и далее каждые 2 года [29]. Около 33% пациентов с АСАП можно наблюдать с помощью эндоскопии с выполнением полипэктомии [3].

Профилактическая колэктомия должна быть выполнена сразу после установления диагноза САП, чтобы предотвратить развитие КРР. Варианты хирургического лечения включают субтотальную колэктомию с илеоректальным анастомозом, реконструктивную проктоколэктомию с анастомозом между карманом подвздошной кишки и задним проходом, тотальную проктоколэктомию и концевую илеостомию. Эндоскопическое исследование оставшихся сегментов прямой кишки необходимо проводить каждые 6 мес на протяжении всей

жизни, так как примерно у 25% больных может развиваться рак прямой кишки. От 16 до 33% таких пациентов впоследствии нуждаются в проктоколэктомии [3, 4].

Эффективность превентивной химиотерапии, а именно использования *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), была изучена при лечении пациентов с САП с целью задержки развития аденом в верхней и нижней частях желудочно-кишечного тракта и предотвращения рецидива аденомы в случае сохранения прямой кишки. НПВП сулиндак и избирательный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб уменьшают количество и размер колоректальных полипов за короткий срок. Длительный прием сулиндака позволяет уменьшить количество полипов и предотвратить рецидив аденоматоза в сохраненном сегменте прямой кишки. Однако необходимо учесть, что эффекты от данной терапии весьма непостоянны, поэтому требуется обязательный эндоскопический контроль. Основным преимуществом лечения НПВП является более простой эндоскопический контроль в связи с уменьшением количества и размеров полипов. У пациентов без фенотипических проявлений САП, но имеющих мутацию в гене *APC* первичная химиотерапия не предотвратит развитие полипоза [43].

Заключение

КРР занимает третье место по распространенности среди онкологических заболеваний. Несмотря на то что в большинстве случаев КРР является спорадическим, без четкого семейного и наследственного компонента, выявление пациентов с наследственными формами КРР является жизненно важным с точки зрения последствий для больных и их семей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.; 2017 [Kaprin A.D., Starinsky G.V., Petrova G.V. the state of oncological aid to the population of Russia in 2016. M.; 2017].
2. Кум О.И., Водолажский Д.И. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике. Мол биол 2015;49(4):531-40 [Kit O.I., Vodolazhsky D.I. Molecular biology of colorectal cancer in clinical practice. Mol biol 2015; 49(4):531-40].
3. Mogoantă S.S., Vasile I., Totolici B. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol 2014; 55(1):103-10.
4. Brosens L.A., van Hattem W.A., Jansen M. et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Mol Med 2007;7:29-46.
5. Jansen M., Menko F.H., Brosens L.A. et al. Establishing a clinical and molecular diagnosis for hereditary colorectal cancer syndromes: Present tense, future perfect? Gastrointest Endosc 2014;80:1145-55.
6. Jass J.R. Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. Gastroenterol Clin N Am 2007;36:927-46, VIII.
7. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E. et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi Society Task Force on colorectal cancer. Gastroenterology 2014;147:502-26.
8. De Vos tot NederveenCappel W.H., Nagengast F.M., Griffioen G. et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. Dis Colon Rectum 2002;45:1588-94.
9. Parry S., Win A.K., Parry B. et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut 2011;60:950-7.
10. Win A.K., Parry S., Parry B. et al. Risk of metachronous

- colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1829-36.
11. *Edelstein D.L., Axilbund J., Baxter M. et al.* Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 340-3.
 12. *Peltomaäki P.T., Offerhaus G.J., Vasen H.F.A.* Lynch syndrome. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon (France): IARC Press; 2010. P. 152-5.
 13. *Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S. et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305:2304-10.
 14. *Trimbath J.D., Petersen G.M., Erdman S.H. et al.* Cafe-au-lait spots and early onset colorectal neoplasia: a variant of HNPCC? *Fam Cancer* 2001;1:101-5.
 15. *Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F. et al.* Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-65.
 16. *Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M. et al.* The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
 17. *Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P. et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
 18. *Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
 19. *Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Chan T.L. et al.* Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-7.
 20. *Hitchins M.P., Ward R.L.* Constitutional (germline) MLH1 epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2009;46:793-802.
 21. *Domingo E., Niessen R.C., Oliveira C. et al.* BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24:3995-8.
 22. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41.
 23. *Haanstra J.F., de Vos Tot NederveenCappel W.H., Gopie J.P. et al.* Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012;55:653-9.
 24. *De Vos tot NederveenCappel W.H., Buskens E., van Duijvendijk P. et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-5.
 25. *Kalady M.F., Lipman J., McGannon E. et al.* Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012;255:1121-5.
 26. *Burn J., Bishop D.T., Mecklin J.P. et al.* Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2567-78.
 27. *Kinzler K.W., Vogelstein B.* Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87:159-70.
 28. *Spirio L., Olschwang S., Groden J. et al.* Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993;75:951-7.
 29. *Trimbath J.D., Giardiello F.M.* Review article: genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1843-57.
 30. *Nielsen M., Hes F.J., Nagengast F.M. 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.
 31. *Brosens L.A., Keller J.J., Offerhaus G.J. et al.* Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54:1034-43.
 32. *Spigelman A.D., Williams C.B., Talbot I.C. et al.* Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5.
 33. *Attard T.M., Giglio P., Koppula S. et al.* Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109:761-6.
 34. *Nieuwenhuis M.H., De Vos Tot NederveenCappel W., Botma A. et al.* Desmoid tumors in a Dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:215-9.
 35. *Giardiello F.M., Offerhaus G.J., Traboulsi E.I. et al.* Value of combined phenotypic markers in identifying inheritance of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1991;32:1170-4.
 36. *Traboulsi E.I., Krush A.J., Gardner E.J. et al.* Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:661-7.
 37. *Offerhaus G.J., Levin L.S., Giardiello F.M. et al.* Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:490-7.
 38. *Edelstein D.L., Giardiello F.M., Basiri A. et al.* A new phenotypic manifestation of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2011;10:309-13.
 39. *Wijn M.A., Keller J.J., Giardiello F.M. et al.* Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007;13:360-5.
 40. *Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. et al.* Nasopharyngeal angiofibroma in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1993;105:1550-2.
 41. *Friedl W., Caspari R., Sengteller M. et al.* Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001;48:515-21.
 42. *Laken S.J., Petersen G.M., Gruber S.B. et al.* Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17:79-83.
 43. *Kim B., Giardiello F.M.* Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:607-22.
 44. *Jass J.R.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113-30.