

УДК 616-006.5-056.7-08

Клинико-генетические характеристики и лечебная тактика при ослабленной форме семейного аденоматоза

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

Clinical and genetic characteristics and medical approach in attenuated form of familial adenomatosis of the colon

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

Цель исследования. Изучение клинико-генетических характеристик ослабленной формы семейного аденоматоза толстой кишки.

Материал и методы. 123 больных семейным аденоматозом толстой кишки, подвергшихся клинико-генетическому исследованию.

Результаты. В классической форме заболевания протекало у 60,2% пациентов, в агрессивной – у 24,4%, в ослабленной – у 15,4%. При ослабленной форме мутации в APC гене располагались на участках между кодонами 450–510 и по краям этого гена, что позволяет как выявлять заболевание на доклинической стадии, так и идентифицировать ослабленный вариант его развития. Для этого варианта аденоматоза характерно отсутствие метаболических нарушений и развитие рака после 50 лет, что дает возможность начинать лечение с эндоскопической полипэктомии с последующим выполнением обширных резекций толстой кишки при наличии соответствующих показаний.

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

Aim of investigation. To study clinical and genetic characteristics of the attenuated form of familial adenomatosis of the colon.

Material and methods. Overall 123 patients with familial adenomatosis of the colon, underwent clinical and genetic investigation.

Results. Of all patients 60,2 % had classical form of disease, 24,4% – aggressive, 15,4% – attenuated. At attenuated form mutation in APC gene occurred within 450 and 510 codons and on the edges of this gene that allows both to reveal disease at preclinical stage, and to identify the attenuated variant. For this variant of adenomatosis absence of metabolic disorders and development of cancer after 50 years is typical that requires onset of treatment by endoscopic polypectomy with subsequent extensive resections of the colon if necessary.

Key words: familial adenomatosis of the colon, polyps of the large intestine, APC gene, genetic testing, surgical treatment of familial adenomatosis.

Кузьминов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-м хирургическим отделением ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий.

Карпухин Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики сложнаследуемых заболеваний Медико-генетического научного центра РАМН.

Сачков Игорь Юрьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России.

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

Савельева Татьяна Александровна – врач 1-го хирургического отделения ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий.

Контактная информация для переписки: altair54@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2, ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий, 1-е клиническое отделение

Семейный аденоматоз толстой кишки, являясь наследственным заболеванием желудочно-кишечного тракта и развивающийся в результате возникающих мутаций в APC гене, имеет различные варианты клинического течения.

Если ранее исследователи полагали, что это заболевание характеризуется возникновением к 30–40 годам рака толстой кишки на фоне развивающихся в период полового созревания сотен и тысяч аденоматозных колоректальных полипов, то по мере накопления наблюдений за этой категорией больных было установлено, что заболевание по своим клиническим проявлениям протекает неоднородно. Так, например, у большинства больных (60%) [11] появление полипов в толстой кишке отмечается в возрасте 10–20 лет, а развитие рака наступает к 30–40 годам. Этот вариант течения болезни получил название классической формы и обусловлен мутациями в 437–1249 и 1465–1596 интервалах APC гена [8].

У 25–30% пациентов [10] заболевание протекает агрессивно и носит название тяжелой формы аденоматоза, когда первые признаки болезни отмечаются уже на первой декаде жизни, а при эндоскопическом исследовании выявляются аденоматозные полипы, располагающиеся, как правило, во всех отделах толстой кишки и малигнизация которых наступает к 20–30 годам на фоне глубоких метаболических нарушений. Мутации, вызывающие подобную форму аденоматоза, локализируются в кодонах 1250–1464 APC гена, особенно в кодоне 1309 [4].

Указанные две формы заболевания выявляются у наибольшего числа пациентов, страдающих семейным аденоматозом.

Следует подчеркнуть, что лечебная тактика по отношению к этим формам заболевания достаточно разработана. При классической форме хирургическое лечение следует предпринимать в возрасте до 30 лет, при тяжелой — в возрасте до 25 лет, так как риск развития рака к этому периоду жизни резко возрастает, что значительно ухудшает прогноз дальнейшей жизни больных из-за опасности генерализации процесса несмотря на удаление первичной опухоли.

В то же время среди больных семейным аденоматозом встречается небольшая группа пациентов — 10–15% от общего числа [5, 19], также имеющих семейный анамнез и множественные полипы в толстой кишке, локализующиеся обычно в ее правых отделах, число которых не превышает 100. Отмечено, что для данной формы заболевания, получившей название ослабленного, или аттенуированного, аденоматоза, характерно позднее озлокачествление полипов, наступающее после 50 лет.

Вследствие малочисленности этой группы больных и недостаточной изученности клинико-генетических характеристик лечебная тактика в отношении таких пациентов не разработана. Вот почему

мы полагаем, что выделение указанной группы больных, детальное изучение их семейного анамнеза, особенностей клинического течения болезни и установление характерных интервалов APC гена, мутации в которых приводят к развитию ослабленной формы аденоматоза, имеет большое значение, поскольку тактика лечения в подобных случаях, по нашему мнению, должна отличаться от лечения классической и агрессивной форм аденоматоза.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-генетических особенностей ослабленной формы семейного аденоматоза. Достижению этой цели способствовало выделение на основании особенностей клинического течения заболевания группы больных с данной формой аденоматоза, проведение и изучение результатов генетического тестирования этих пациентов, выявление клинико-генетических параллелей и разработка основных положений лечебной тактики.

Материал и методы исследования

Генетическое тестирование проведено 123 больным с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки. При этом в классической форме заболевание протекало у 74 (60,2%) пациентов, в агрессивной — у 30 (24,4%), ослабленная форма диагностирована у 19 (15,4%). Именно последняя группа больных представляла для нас наибольший интерес и подверглась дальнейшему анализу в представленном исследовании.

Критериями для включения в ослабленную форму аденоматоза послужили следующие признаки течения заболевания:

- присутствие семейного анамнеза;
- появление характерных жалоб после 30 лет;
- число полипов, не превышающее 100;
- отсутствие метаболических нарушений;
- развитие рака после 50 лет.

Во время нахождения в стационаре проводился опрос больных с подробным изучением семейного анамнеза, жалоб, сроков их появления. Из инструментальных методов исследования применялись ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией новообразований толстой кишки, ирригоскопия, гастродуоденоскопия, УЗИ брюшной полости. Выполнялись клинические анализы крови и мочи, изучались основные биохимические показатели крови.

Генетическое тестирование заключалось в исследовании электрофоретической миграции фрагментов здоровой и мутантной ДНК, взятой из крови пациентов — SSCA, с последующим автоматическим ДНК-сиквенированием.

Результаты исследования

Среди 19 больных с ослабленной формой семейного аденоматоза мужчин было 11, женщин — 8.

Таблица 1

Распределение больных с аттенуированной формой аденоматоза по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет				
	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и старше
Мужчины (<i>n</i> =11)	1	6	2	1	1
Женщины (<i>n</i> =8)	—	4	3	1	—
Всего ...	1	10	5	2	1

Возраст пациентов варьировал от 34 до 72 лет и в среднем составил $43,1 \pm 6,2$ года. Распределение больных на момент установления диагноза по полу и возрасту представлено в табл. 1.

При изучении семейного анамнеза установлено, что у 14 (74%) из 19 пациентов имелись указания на наличие от 1 до 4 кровных родственников с диагностированными при обследованиях множественными толстокишечными полипами. Общее число таких родственников составило 35 человек, причем у 11 из них развился рак толстой кишки в возрасте от 45 до 72 лет. У 5 (26%) из 19 опрошенных подробности семейного анамнеза проследить не удалось.

Характерными жалобами у этой категории больных были: учащение стула до 3–4 раз в сутки, появление крови и слизи в кале, боли в животе. Жалобы, как правило, не носили интенсивный характер и возникали периодически. В отличие от классической и агрессивной форм аденоматоза первые жалобы появлялись в более позднем возрасте: у подавляющего числа пациентов — 15 (79%) — они возникли после 35 лет (в возрасте 35–39 лет — у 6, 40–44 лет — у 5, 45–49 лет — у 3, 50–54 лет — у 1, у 4 они появились в 30–34-летнем возрасте).

Относительная скудность первых клинических проявлений привела к тому, что практически у половины больных — 10 (52%) — полипы были выявлены при профилактическом обследовании, 7 (37%) человек обратились к врачам самостоятельно, а 2 (11%) пациента были активно вызваны нами для обследования как родственники больных семейным аденоматозом, включенных в Регистр.

Распределение полипов, выявленное при эндоскопическом исследовании, было следующим: в правых отделах толстой кишки — у 11 (58%) человек, в левых — у 3 (16%), во всех отделах — у 5 (26%). Полученные данные свидетельствуют о том, что для рассматриваемой формы семейного аденоматоза характерно преимущественное поражение правых отделов ободочной кишки.

Развитие рака толстой кишки констатировано у 7 (37%) из 19 больных. У 5 (26%) из них он диагностирован на момент первичного обращения, у 2 (11%) — малигнизация полипов выявлена при диспансерном наблюдении через 5 и 8 лет от момента установления диагноза.

На момент выявления рака возраст 50–54 года имели 3 человека, 55–59 лет — 2, 60–64 года — 1,

старше 70 лет — 1 (средний возраст составил $57,4 \pm 7,43$ года). Таким образом, установлено, что для ослабленной формы аденоматоза характерно развитие рака толстой кишки у больных старше 50 лет.

При проведении лабораторных исследований ни у одного из 19 пациентов не было найдено метаболических нарушений.

При выполнении молекулярно-генетического тестирования мутации в APC гене обнаружены у 11 (58%) человек, у 8 (42%) выявить их не удалось. Тем не менее, несмотря на отсутствие мутаций в APC гене, при определении лечебной тактики мы ориентировались на клиническую картину заболевания, полагая, как и С. Soravia с соавт. [23], J.P. Terdiman с соавт. [24], что подобное состояние может быть обусловлено мутацией в других генах, например MYH гене.

В ходе анализа установлена определенная закономерность, заключающаяся в том, что у 4 (36%) пациентов мутации локализовались в 9 экзоне, занимающем небольшую область APC гена между кодонами 450 и 510, а у 7 (64%) больных они располагались по краям этого гена. Несмотря на небольшое число наблюдений мы можем с определенной вероятностью предположить, что для ослабленного варианта семейного аденоматоза толстой кишки в отличие от других его форм характерно расположение мутаций по краям APC гена и в его 9 экзоне.

Лечебная тактика у этих больных определялась не только наличием рака, но и интенсивностью поражения кишки полипами, их размерами, присутствием ворсинчатых новообразований, обладающих высоким потенциалом малигнизации. Характер предпринятых лечебных мероприятий представлен в табл. 2.

Динамическое наблюдение осуществляется нами на протяжении 2 лет у больного 48 лет, имеющего 40–50 мелких, не превышающих 0,5 см, полипов, равномерно располагающихся во всех отделах.

Эндоскопическая полипэктомия как самостоятельный метод лечения, при условии обследования больных не реже 1 раза в 6 мес, проводится у 7 пациентов в возрасте 34–47 лет на протяжении от 1 года до 5 лет. Показанием к выбору этого метода послужили наличие не более 30–40 полипов размерами до 1 см, отсутствие ворсинчатых новообразований и рака толстой кишки.

Таблица 2

Лечебные мероприятия у больных с ослабленной формой семейного аденоматоза

Характер лечебных мероприятий	Количество больных	
	абс. число	%
Динамическое наблюдение	1	5,3
Эндоскопическая полипэктомия	7	36,8
Сегментарные резекции толстой кишки	4	21,1
Субтотальные резекции толстой кишки	6	31,5
Колпроктэктомия	1	5,3
Всего ...	19	100,0

Сегментарные резекции, например сигмоидэктомия, в большинстве наблюдений явились вынужденными вмешательствами и, как правило, выполнялись у пожилых больных с наличием ворсинчатых новообразований или раковых опухолей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний, которые не позволяли расширить объем до субтотальной резекции толстой кишки.

У одного больного 52 лет расширению границ резекции препятствовала гигантская десмома, занимающая три четверти брюшной полости.

У другого больного, перенесшего ранее по месту жительства неоднократные сегментарные резекции толстой кишки по поводу метастатического рака и множественных ворсинчатых опухолей, лишь генетическое тестирование позволило диагностировать семейный аденоматоз и ретроспективно подвергнуть критике неверно выбранную тактику сегментарных резекций. В конечном итоге этому больному в ГНЦ колопроктологии были удалены сохраненные ранее отделы ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза.

Обсуждение результатов исследования

Накопленный нами опыт позволяет согласиться с мнением F.M. Giardiello, K. Heinemann [12, 15], что для семейного аденоматоза толстой кишки характерно разнообразие фенотипических проявлений этого заболевания. Оно заключается в особенностях поражения полипами толстой кишки, различном возрасте больных на момент развития в ней рака, сроках появления первых жалоб и наличии метаболических нарушений. Так же, как и H.J.R. Bussey [2], M. Leppert с соавт. [17], мы на основании этих критериев выделяем три клинические формы семейного аденоматоза: классическая, тяжелая и ослабленная. Считается, что для каждой из указанных форм характерны не только определенные клинические проявления, но и соответствующие мутации в APC гене [20].

Нами проведено генетическое тестирование 123 больных с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки, из которых у 19 (15,4%) болезнь протекала в ослабленной форме.

Именно эта категория больных, как наименее исследованная, подверглась детальному изучению.

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил $43,1 \pm 6,2$ года, т. е. превосходил возраст установления диагноза классической и агрессивной форм аденоматоза, равный, по сообщениям J. Groden [14] и G.M. Petersen [21], 20 и 15 годам соответственно.

Данный факт свидетельствует о необходимости активного выявления подобных больных путем составления Регистра семейного аденоматоза, на основании которого нам удалось путем активного вызова и проведения генетического тестирования выявить 2 больных с ослабленным вариантом течения заболевания при отсутствии его клинических проявлений. Выявлению этой формы аденоматоза способствует наличие семейного анамнеза [26], что подтверждено у 74% наблюдаемых нами пациентов.

S. Fresciuttini с соавт. [9] считают, что для ослабленной формы аденоматоза характерно появление первых жалоб, носящих к тому же стертый характер, в возрасте после 30–35 лет, что подтвердилось и нашими сведениями о их регистрации после 35 лет у 79% опрошенных.

В наших наблюдениях, как и в исследованиях H.T. Lynch [18], характерным оказалось поражение полипами правых отделов ободочной кишки, диагностированное в 58% случаев.

Рак развился у 37% пациентов, причем у 2 из них в сроки 5 и 8 лет от момента установления диагноза, что свидетельствует о необходимости проведения за больными тщательного диспансерного наблюдения. При этом средний возраст, в котором развились злокачественные опухоли, составил 57 ± 4 года, что подтверждает данные A.L. Knudsen с соавт. [16] о более поздней малигнизации полипов при ослабленном варианте аденоматоза.

Как и в исследованиях W.J. Campbell с соавт. [3], мы не выявили метаболические нарушения у больных с ослабленной формой заболевания.

Из 19 генетически обследованных пациентов мутации были обнаружены у 11 (58%), а 8 (42%) человек оказались APC-негативными. Однако

присутствие семейного анамнеза позволяет считать их больными с наследственным полипозом, возможно, вызванным изменениями в других генах (МҮН гене), как считают Z. Dobbie с соавт. [7], С.М. Топс с соавт. [25], и рекомендовать им пожизненный мониторинг.

Нами установлено, что в отличие от классической и агрессивной форм для ослабленного варианта аденоматоза мутации, определяющие его развитие, располагаются, как правило, в 9 экзоне (между кодонами 450 и 510) либо по обоим концам гена.

Некоторые исследователи, например Ю.В. Балтайтис [1], Е. Contessini-Avesani с соавт. [6], полагают, что вне зависимости от варианта клинического течения аденоматоза следует выполнять обширные резекции толстой кишки или даже колпроктэктомии, тогда как, на наш взгляд, лечение таких больных можно начинать с динамического наблюдения или эндоскопической полипэктомии с учетом позднего развития рака и отсутствия метаболических нарушений.

В то же время, рассматривая ослабленную форму аденоматоза как один из вариантов проявления этого наследственного заболевания, мы, как и M.D. Giraldez Jiménez, R.G. Sarre и D.G. Jagelman [13, 22], при интенсивном росте полипов, появлении ворсинчатых новообразований, развитии рака в подобных ситуациях являемся сторонниками выполнения обширных резекций толстой кишки. Во всех других случаях при этой форме аденоматоза, по нашему мнению, хирургическое лечение следует предпринимать в более позднем, чем при классическом и агрессивном вариантах, возрастном периоде.

Выполнение сегментарных резекций с соблюдением только онкологических показаний у данной категории пациентов нецелесообразно, так как сопровождается риском развития рака в сохраняемых сегментах кишки.

Заключение

1. Ослабленная форма семейного аденоматоза толстой кишки характеризуется определенным симптомокомплексом, отличающим ее от классической и агрессивной форм заболевания.

2. Для этой формы характерны появление клинических симптомов в возрасте после 30–35 лет, локализация полипов, как правило, в правых отделах толстой кишки, развитие рака после 50 лет.

3. Ослабленный вариант семейного аденоматоза является наследственным заболеванием и характеризуется развитием мутаций между кодонами 450–510 и по краям APC гена.

4. Наследуемый характер данной формы аденоматоза требует активного привлечения родственников больных с установленным диагнозом к клинико-генетическому обследованию с целью ранней диагностики заболевания.

5. Лечение пациентов с ослабленной формой семейного аденоматоза можно начинать с динамического наблюдения или эндоскопической полипэктомии в связи с отсутствием метаболических нарушений и развитием рака после 50 лет.

6. При хирургическом лечении таких больных следует выполнять субтотальную резекцию толстой кишки в связи с риском развития рака в сохраняемых сегментах при сегментарных ее резекциях.

Список литературы

1. Балтайтис Ю.В., Войтенко А.А., Корсуновский А.П. О хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки // Вестн. хир. — 1985. — Т. 134, № 5. — С. 62–66.
2. Bussey H.J.R. Historical developments of familial polyposis coli // Semin. Surg. Oncol. — 1987. — Vol. 3, N 2. — P. 67–70.
3. Campbell W.J., Spence R.A.J., Parks T.G. Familial adenomatous polyposis // Br. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 1722–1733.
4. Caspari R., Friedl W., Mandl M. et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 629–632.
5. Chen R., Axell L., Klein C. Attenuated familial adenomatous polyposis // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, N 6. — P. 724–725.
6. Contessini-Avesani E., Botti F., Negri C. et al. Familial adenomatous polyposis. Surgical treatment: when and how // Tech. Coloproctol. — 2004. — Vol. 8 (suppl. 2). — P. 309–314.
7. Dobbie Z., Spycher M., Hurliman R. et al. Mutational analysis of the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene // Eur. J. Cancer. — 1994. — Vol. 11. — P. 1709–1713.
8. Ficari F., Cama A., Valanzano R. et al. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 82. — P. 348–353.
9. Fresciuttini S., Gismondi V., Scarsello E. et al. Different expressivity of two adjacent mutations of the APC gene // Tumori. — 1999. — Vol. 85. — P. 28–31.
10. Gebert J.F., Dupon C., Kadmon M. et al. Combined molecular and clinical approaches for the identification of families with familial adenomatous polyposis coli // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 229. — P. 350–361.
11. Giardiello F.M., Brensinger J.O., Luce M.C. et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 514–519.
12. Giardiello F.M., Krush A.J., Petersen G.M. et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutations // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 1542–1547.
13. Giraldez Jiménez M.D. Should total colectomy be recommended in patients with attenuated familial polyposis?

- // Gastroenterol Hepatol. — 2009. — Vol. 32, N 2. — P. 116–117.
14. Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // Cell. — 1991. — Vol. 66. — P. 589–600.
 15. Heinimann K., Mullhaupt B., Weher W. et al. Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC gene mutation status // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 675–679.
 16. Knudsen A.L., Bülow S., Tomlinson I. et al. Attenuated Familial Adenomatous Polyposis (AFAP) Results from an international collaborative study // Int. J. Colorectal Dis. — 2010. — Jan 22.
 17. Leppert M., Burt R., Hughes J.P. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 904–908.
 18. Lynch H.T., Watson P. AFAP: variety is the spice of life // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 451–452.
 19. Nagase H., Miyoshi Y., Horii A. et al. Correlation between the location of germline mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 4055–4057.
 20. Nieuwenhuis M.H., Bülow S., Björk J. et al. Genotype predicting phenotype in familial adenomatous polyposis: a practical application to the choice of surgery // Dis. Colon Rectum. — 2009. — Vol. 52, N 7. — P. 1259–1263.
 21. Petersen G.M. Knowledge of the adenomatous polyposis gene and its clinical application // Ann. Med. — 1994. — Vol. 26. — P. 205–208.
 22. Sarre R.G., Jagelman D.G. Colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis // Surgery. — 1987. — Vol. 101. — P. 20–26.
 23. Soravia C., Berk T., Madlensky L. et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 1290–1301.
 24. Terdiman J.P. MYH-associated disease: attenuated adenomatous polyposis of the colon is only part of the story // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137, N 6. — P. 1883–1886.
 25. Tops C.M., van der Klift H.M., van der Luijt R.B. Non-Allelic heterogeneity of familial adenomatous polyposis // Am. J. Med. Genet. — 1993. — Vol. 47. — P. 563–567.
 26. Wijnen J., Vasen H., Khan M. et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 511–