



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике

Цуканов Алексей Сергеевич

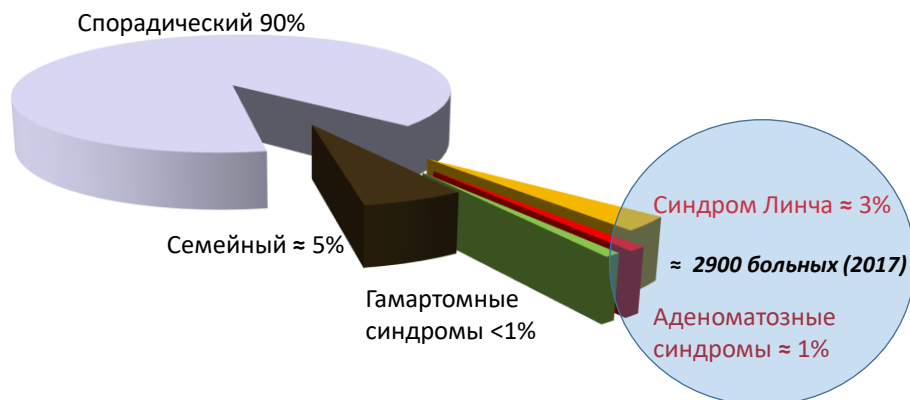


Научно-практическая конференция
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
25 октября 2019 года

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ (РТК)



- В России в 2017 г. – 72005 новых случаев
- 5 – 10% случаев – наследственная предрасположенность



Каприн А.Д. и др., 2018
Kastrinos F., Syngal S., 2011

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ (САТК)

Классическая форма > 100 полипов

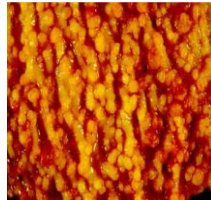
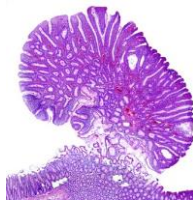
Тяжелая форма > 1000 полипов

Возраст заболевания: 10 - 35 лет

Риск развития рака – 100% (развивается к 35-45 годам)

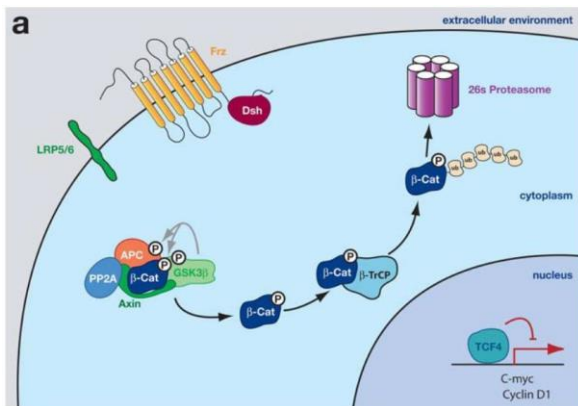
Около 75% случаев - мутации гена **APC**

Встречаемость мутаций - 1:6850 – 1:31250 европейцев

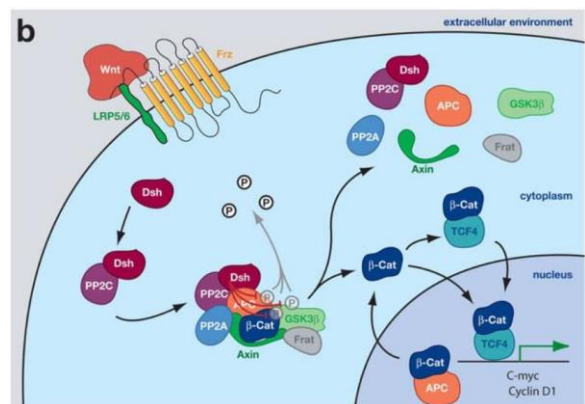


Scheuner M. et al., 2010

ФУНКЦИИ ГЕНА APC



APC принимает участие в:
межклеточной адгезии,
регуляции клеточной миграции,
негативной регуляции Wnt-пути



Näthke I., 2004

РИСК ПОРАЖЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ ПРИ САТК

Локализация	Общепопуляционный риск, %	Риск при САТК, %
Двенадцатиперстная кишка	<1	3-12
Щитовидная жел.	1,1	1-2
Печень (гепатобластома в первые 5 лет жизни)	<1	1-2
Головной мозг, Поджелудочная жел.	1	1-2

Syngal S. et al., 2015

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАХ САТК

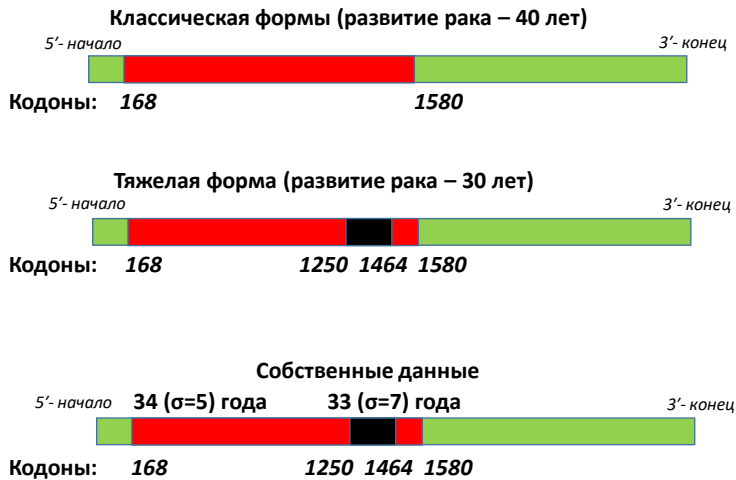
Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	10-12 лет	1 раз в 1-2 года
УЗИ щитовидной железы, ЭГДС	20-25 лет	Каждые 1-2 года
УЗИ печени, уровень АФП	6 месяцев	Ежегодно до 5 лет



Лечение - колпроктэктомия

Kastrinos F. et al., 2011

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ В APC



Nieuwenhuis M et al., 2007

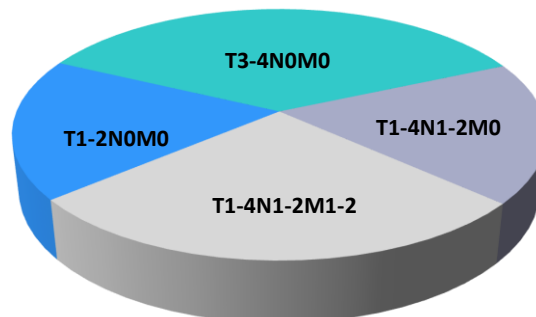
Tsukanov A. et al., 2017

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПОЛИПОВ НА МОМЕНТ ОПЕРАЦИИ



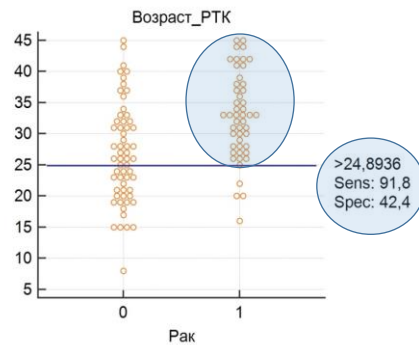
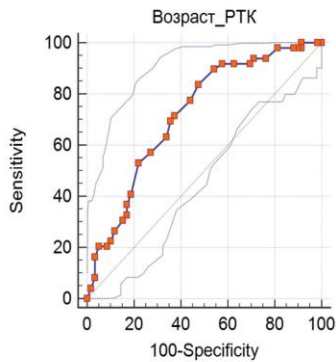
РТК – 46 %

Метастазы - 28%



Цуканов А.С., 2017

ПРЕДЕЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ САТК - 25 ЛЕТ



Чувствительность - 91,8%, специфичность – 42,4%
(площадь под ROC-кривой 0,722, $p < 0,0001$)

Цуканов А.С., 2017

ОСЛАБЛЕННАЯ ФОРМА АДЕНОМАТОЗНОГО ПОЛИПОЗА



Ослабленная форма < 100 полипов

Около 8% от всех случаев семейного аденоматоза толстой кишки

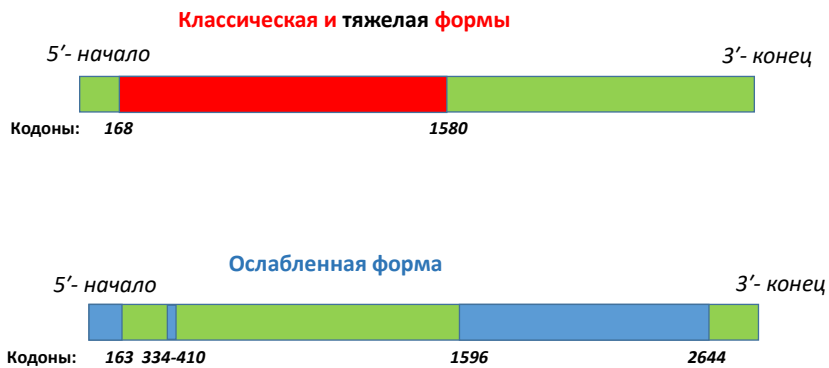
Возраст развития рака толстой кишки после 50 лет

Около 20% случаев - мутации гена **APC**



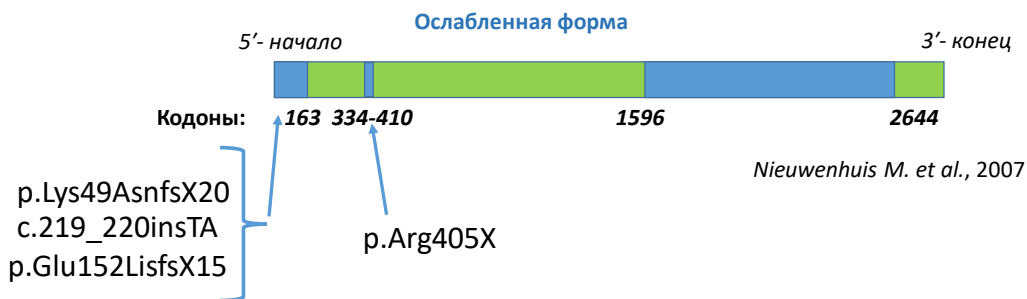
Kastrinos F. et al., 2011

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МУТАЦИИ В APC



Nieuwenhuis M. et al., 2007

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МУТАЦИИ В APC



Возраст пациентов от 48 до 66 лет
Число полипов от 40 до 100

Цуканов А.С., 2017

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСЛАБЕННОЙ ФОРМЕ САТК



Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	20-25 лет	Ежегодно
УЗИ щитовидной железы, ЭГДС	20-25 лет	Каждые 1-3 года



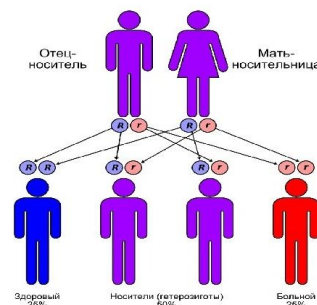
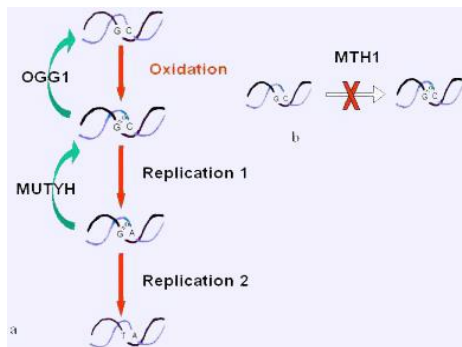
Эндоскопическое удаление единичных полипов, проведение операции - в более позднем возрасте, чем при классическом и тяжелом вариантах САТК

Syngal S. et al., 2015

MutYH-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПОЛИПОЗ



2002 г. Al-Tassan N. et al. впервые описал наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH* у больных полипозом



Al-Tassan N., 2002

МНОГО ВОПРОСОВ...

The screenshot shows the website of the European Hereditary Tumour Group (EHTG) and the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD). The page is titled "Guidelines" and lists several completed and in-progress guidelines. The "In process" section is circled in red, highlighting the following items:

- Guidelines for juvenile polyposis (PI Karli Heinimann)
- PJS in children (PI Gabriela Moeslein)
- Map, P1AP and NAP guidelines (PIs Julian Sampson and Stefan Aretz)
- Gene and gender guidelines for Lynch syndrome (joint effort of the ESCP, EHTG and PLSD)

The "Contact Information" section provides details for the European Hereditary Tumour Group Secretariat, including a phone number (+44 131 624 6040) and an email address (c/o Integrity International Events Ltd, The Coach House, 7 St Alban's Road, Edinburgh EH9 2PA, United Kingdom).

* данные от 24.10.2019 г.

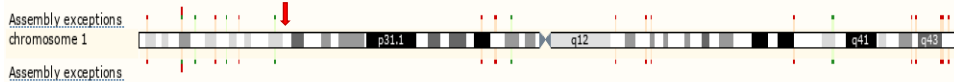
ГЕН *MutYH*

16 кодирующих экзонов

Описано **более 120** уникальных вариантов

В основном **миссенс-мутации**

У европейцев **p.Y179C** и **p.G396D** - 80% случаев



В России дополнительно частые варианты **p.G183D** и **p.R245H**
возможность быстрого скрининга!

Leoz M. et al., 2015
Nielson M., et al., 2011
Цуканов А.С., 2017

ГЕНЕТИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ



Мутация **p.Y179C** наименее благоприятна, средний возраст развития КРР составляет **45 лет**

Мутация **p.G396D** наиболее благоприятна, диагноз полипоза - в возрасте **после 50 лет**, меньший риск развития КРР

Al-Tassan N. et al., 2002

Мутация **p.C179C** – возраст полипоза: 39, 54

Мутация **p.D396D** – возраст полипоза: 59, 62, 63

Мутации **p.G183D** и **c.903del5** – возраст заболевания: 31

Мутации **p.G396D** и **p.R245H** – возраст заболевания: 62

Цуканов А.С., 2017

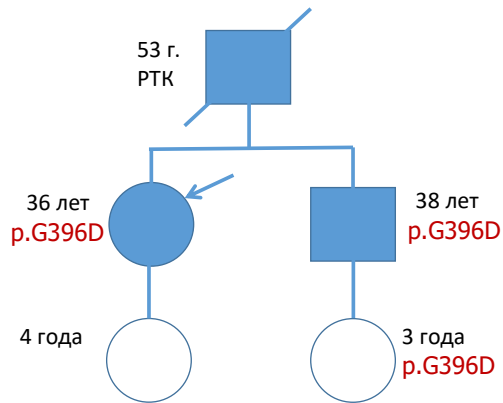
РИСК РТК ПРИ МОНОАЛЛЕЛЬНОЙ МУТАЦИИ



Win A. et al., 2014

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

У пациента обнаружена одна мутация в гене *MutYH* - **p.G396D**



Мутация **p.G396D** не встретилась у 150 человек контрольной группы

Цуканов А.С., 2017

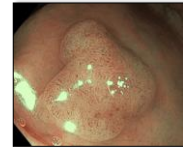
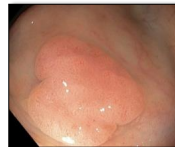
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

➤ от 10 до нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке (среднее - 50)

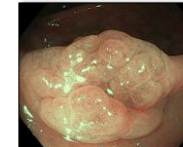
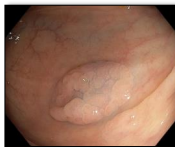
➤ зубчатые аденомы

➤ гиперпластические полипы

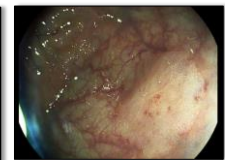
В белом свете В узком спектре



Аденоматозный полип



Зубчатая аденома



Гиперпластический полип

Guarinos C. et al., 2014

Voparai K.S. et al., 2008

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНА KRAS

23% аденоматозных полипов имеют соматическую мутацию с.34G>T (p.G12C) в гене KRAS

Аденоматозный полип



Гиперпластический полип



Зубчатая аденома



70% гиперпластических / зубчатых полипов - мутация p.G12C

Nielsen M. et al., 2011

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- средний риск развития раковых заболеваний внекишечной локализации - **38%**
- полипы желудка – **11%**
- рак двенадцатиперстной кишки – **4%**
- рак щитовидной железы, сальных желез - **<1**

возраст
51-61 год

Vogt S. et al., 2009

- рак яичников
- рак мочевого пузыря,
- рак кожи (сальных желез)
- рак молочной железы

частота в 2 раза выше, чем в общей популяции и в сравнении с САТК

Leoz M. et al., 2015

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

National Comprehensive Cancer Network

Возраст первого обследования	Обследование	Временной интервал
20-25 лет	Колоноскопия	<ul style="list-style-type: none"> ➤ при наличии полипов – 1 раз в год ➤ при отсутствии полипов – 1 раз в 2-3 года
25-30 лет	ЭГДС, УЗИ щитовидной железы	Каждые 1-3 года



National Comprehensive Cancer Network., 2014.

Kastrinos F, Syngal S., 2011

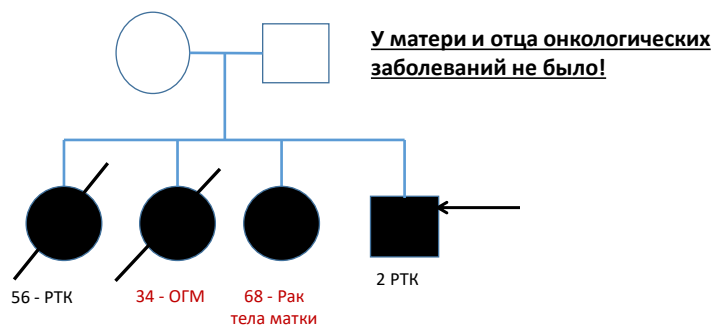
СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Н., 70 лет с диагнозом: *MutYH*-ассоциированный полипоз

Мутации *p.R182H* и *p.R232H*

Первично-множественный синхронный рак толстой кишки pT4aN2aM0

Количество полипов в толстой кишке – 120



ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

Показания к радикальному хирургическому лечению

абсолютные

- РТК
- подозрения на РТК



относительные

- наличие нескольких полипов более 6 мм в диаметре
- наличие тяжелой дисплазии в полипе
- невозможность эндоскопического удаления полипов из толстой кишки ввиду их большого количества и быстрого темпа роста

Syngal S. et al., 2015

ВИДЫ ОПЕРАЦИЙ



- диагноз КРР был установлен у 8 из 10 пациентов (у 3 из них имелось синхронное и метакронное поражение)

- средний возраст развития рака составил 50,6 лет

Leite J. et al., 2005

ПАЦИЕНТЫ ИЗ «ГНЦК ИМ. А.Н.РЫЖИХ»



Номер	Диагноз MAP, г	Возраст рака, г	N полипов	Мутация
A 66	63	63	50	p.D396D
A 90	19	-	233	p.P18L и p.G25D
A 102	54	54	150	p.C179C
A 254	59	59	65	p.D396D
A 255	39	-	68	p.C179C
A 299	40	43	78	p.Y179C и p.R245H
A 347	31	-	56	p.G183D и c.903del5
A 395	62	63	28	p.G396D и p.R245H
A 421	29	-	35	p.Y179C и p.G396D
A 446	70	70	120	p.R182H и p.R232H
A 448	50	-	33	c.1145G>A и c.1558delC
A 459	50	-	35	p.G183D и p.G396D
A 468	62	62	37	p.D396D
A500	63	64	150	p.([=,Lys155_Glu168del]) и p.Arg274Trp)
A525	43	43	24	p.H245H

ПАЦИЕНТЫ ИЗ «ГНЦК ИМ. А.Н.РЫЖИХ»



ПРОБЛЕМУ НУЖНО РЕШАТЬ



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

MUTYH-associated Polyposis (MAP)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03847532

Recruitment Status ⓘ : Recruiting
 First Posted ⓘ : February 20, 2019
 Last Update Posted ⓘ : April 4, 2019
 See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:

State Scientific Centre of Coloproctology, Russian Federation

Information provided by (Responsible Party):

State Scientific Centre of Coloproctology, Russian Federation

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- В основном лечебная тактика и мониторинг больных разработаны, однако имеются и «белые пятна»
- Российские пациенты имеют как клинические, так и генетические особенности
- В России не решена проблема диагностики и профилактики наследственного колоректального рака
- Создание Национального Регистра наследственных форм рака толстой кишки в свете новой «Национальной онкологической программы» поможет решить имеющиеся проблемы



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

