

Аттенуированный (ослабленный) семейный синдром аденоматозного полипоза: Информация для семей с патогенным вариантом в гене APC

Цель данной памятки – предоставить вам подробную информацию о результатах генетического теста, которую вы можете прочитать и обсудить со своими лечащими провайдерами (медработниками). Исследователи будут продолжать изучать ген APC, поэтому, пожалуйста, раз в год обращайтесь к своим врачам, чтобы узнать о новой информации, которая может быть важна для вас и членов вашей семьи. (Глоссарий медицинских терминов, подчеркнутых в данном документе, см. на последней странице.)

Вы являетесь носителем патогенного варианта гена APC. Это означает, что у вас Аттенуированный семейный синдром полипоза (также известный как синдром AFAP).

Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Каждый третий (1 из 3) житель США в течение своей жизни заболеет тем или иным видом рака.
- Примерно 5-10% раковых заболеваний (до 1 из 10) являются наследственными. Наследственный рак возникает, когда человек рождается с патогенным вариантом (также известным как мутация) в гене, который увеличивает шанс развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Как правило, семьи с синдромом AFAP имеют один или несколько из следующих признаков:
 - Большое количество полипов толстой кишки (также называемое полипозом), обычно от 10 до менее чем 100.
 - Рак толстой кишки, диагностированный в возрасте 50-60-х лет.
 - Множество членов семьи с полипозом толстой кишки или раком толстой кишки.

Что такое патогенный вариант?

- ДНК (DNA на англ.) — это генетический материал, который передается от родителя к ребенку. В нем содержатся инструкции по развитию, росту и функционированию нашего тела. Ген — это небольшой фрагмент ДНК, который выполняет определенную работу в организме. Некоторые гены определяют такие характерные особенности, как цвет глаз или рост, в то время как другие гены связаны с нашим здоровьем.



- У каждого из нас есть вариации в генах, которые делают нас отличающимися друг от друга. Большинство этих вариаций не меняют принцип работы наших генов. Однако некоторые вариации препятствуют гену работать правильно. Такой тип вариации называется патогенным вариантом или мутацией.

Почему наличие патогенного варианта приводит к повышению риска развития рака?

- Работа гена *APC* заключается в предотвращении развития рака. Он называется геном-супрессором опухоли. При правильной работе гены-супрессоры опухолей помогают предотвратить рак, контролируя рост и деление клеток.
- Люди, родившиеся с синдромом AFAP, имеют только одну рабочую копию гена *APC*, поэтому риск развития рака у них выше среднего.

Каковы риски развития рака, связанные с этим патогенным вариантом?

- У людей с синдромом AFAP также повышен риск развития предраковых полипов в толстой кишке, называемых аденомами. Аденома — это пред-раковое новообразование, и если его не удалить, оно может перерасти в рак толстой кишки.

Люди, родившиеся с патогенным вариантом гена *APC* (имеющие синдром AFAP), имеют повышенный риск развития некоторых видов рака, приведенных в таблице ниже.

Таблица: Пожизненный риск развития рака (шанс заболеть раком в любое время в течение жизни)

	Люди, не имеющие патогенного варианта гена <i>APC</i>	Люди с синдромом AFAP
Рак толстой кишки	4-5%	До 70%
Рак тонкого кишечника (двенадцатиперстной кишки) / периапулярной области	<1%	<1%-10%
Рак щитовидной железы (в основном папиллярный)	<1%	1.2%-12%
Рак желудка	<1%	0.1%-7.1%

Национальная сеть по изучению рака (National Comprehensive Cancer Network на англ.) Генетическая/семейная оценка высокого риска: Руководство по колоректальному раку, версия 1.2023

*Эти риски основаны на данных о людях, которые не проходили регулярный скрининг и/или другие виды лечения, такие как хирургическое вмешательство, снижающее риск.

- Приведенные выше цифры представлены в виде диапазона. Это связано с тем, что не все семьи/отдельные лица имеют одинаковую степень риска. На риск могут влиять факторы окружающей среды, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.
- Кроме того, у людей с AFAP могут быть такие не раковые признаки, как: костные наросты, называемые остеомами (обычно в челюсти или черепе), стоматологические проблемы (например, лишние зубы или зубные опухоли), атипичная пигментация в глазу, не вызывающая проблемы со зрением (CHRPE), полипы фундальных желез желудка и опухоли мягких тканей (эпидермоидные кисты, фибромы и десмоидные опухоли). Неясно, как часто эти признаки возникают у людей с AFAP, если вообще возникают.

Возможно ли исправить патогенный вариант?

К сожалению, исправить патогенный вариант гена *APC* пока не представляется возможным. Тем не менее, возможно изменить ваше лечение и некоторые аспекты образа жизни. Ваш провайдер (врачи) обсудит с вами эти опции и составит подходящий для вас план медицинского обслуживания.



Каковы рекомендации по медицинскому обслуживанию?

Рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с синдромом AFAP делятся на три категории: **наблюдение, хирургическое вмешательство и лекарственные препараты.**

Наблюдение:

Цель наблюдения (также называемого "скринингом") - диагностировать рак на как можно более ранней стадии. Хотя ученые и врачи не могут предотвратить развитие рака, важна ранняя диагностика. Если рак обнаружен на ранней стадии, вероятность его успешного лечения выше. Есть очень хорошие методы наблюдения для некоторых, но не для всех видов рака.

В таблице ниже приведены рекомендации по наблюдению за лицами с синдромом AFAP (адаптированы из публикации National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Guideline, Version 1.2023). *Обратите внимание, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*

Тип рака	Рекомендации по наблюдению
Рак толстой кишки	Колоноскопия и полипэктомия каждые 1-2 года, начиная с позднего подросткового возраста. Если обнаружены множественные аденомы, обсудите сроки проведения колэктомии. Наблюдение после колэктомии варьируется в зависимости от типа операции.
Рак тонкой (двенадцатиперстной) кишки/периапулярный рак и рак желудка	Эндоскопия верхних отделов (EGD), начиная с возраста 20-25 лет.
Рак щитовидной железы	Ультразвуковое исследование щитовидной железы, начиная с позднего подросткового возраста. Рассмотрите повторение ультразвукового исследования каждые 2-5 лет, а в случае отклонений от нормы обратитесь к специалисту.

Опции снижающих риск операций:

Цель снижающей риск операции состоит в уменьшении риска развития рака путем удаления здоровой ткани до развития в ней рака. Это также называют профилактической операцией. Снижающая риск операция не исключает шанс заболеть раком, но значительно снижает такую вероятность.

- **Колэктомия:** В ходе этой операции удаляется вся толстая кишка (толстый кишечник) или ее часть, чтобы снизить риск развития рака толстой кишки. Колэктомия обычно необходима, когда у человека развивается большое количество полипов, с которыми невозможно справиться только с помощью колоноскопии. Время колэктомии зависит от возраста, количества полипов и других факторов. Существуют различные виды операций по удалению толстой и/или прямой кишки и их следует обсуждать с гастроэнтерологом и специально обученным хирургом. Большинство операций колэктомии не требуют установки постоянного наружного мешка.

Медикаменты (Химиопрофилактика):

В некоторых случаях могут быть прописаны лекарства, снижающие шанс развития рака.

- **Sulindac:** Некоторые исследования показывают, что NSAID под названием сулиндак (sulindac на англ.) может остановить рост полипов толстой кишки. Тем не менее, еще многое предстоит узнать об использовании препарата sulindac у людей с синдромом AFAP, и он может как подойти вам, так и нет. **Применение препарата sulindac подходит не всем, и его не следует принимать без предварительной консультации с лечащими провайдерами (медработниками)**
- .



К кому мне следует обратиться за медицинской помощью?

Важно найти медицинских работников, которым вы доверяете, для долгосрочного последующего наблюдения. Часть этих услуг могут оказывать ваши лечащие врачи. В некоторых случаях вам может потребоваться посещение врачей, прошедших специальную подготовку. Когда нужно, мы будем рады направить вас к специалистам в клинику Mass General.

Как я могу вести здоровый образ жизни, чтобы снизить риск развития рака?

Каждый должен вести здоровый образ жизни, но это может быть еще более важно для людей с повышенным риском развития рака. По данным Американского онкологического общества, здоровый образ жизни включает в себя:

- Отказ от табака.
- Поддержание здорового веса.
- Регулярные занятия физическими упражнениями.
- Соблюдение здоровой диеты с большим количеством фруктов и овощей.
- Ограничение употребления алкогольных напитков - не более 1-2 в день.
- Предохранение вашей кожи и глаз от солнца.
- Знание особенностей своего тела и истории болезни, семейного анамнеза и рисков.
- Регулярные обследования и скрининговые тесты на рак.

Каковы шансы того, что у членов моей семьи также имеется патогенный вариант?

- **Ваши дети:** Каждый из ваших детей имеет 50% вероятность унаследовать нормальную (рабочую) копию гена APC и 50% вероятность унаследовать патогенный вариант гена APC (нерабочую копию). Учитывая, что скрининг с помощью колоноскопии начинается в подростковом возрасте, вам следует рассмотреть генетическое тестирование для своих детей до 20 лет.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** В большинстве случаев шанс того, что у братьев и сестер человека с патогенным вариантом APC будет такой же патогенный вариант, составляет 50%. Кроме того, другие члены семьи (например, родители, двоюродные братья и сестры, тети и дяди) также могут быть подвержены риску иметь этот патогенный вариант.
 - До 20% лиц с синдромом AFAP имеют патогенный вариант *de novo* (или "новый"), т.е. они являются первыми в семье, у кого обнаружен этот патогенный вариант. Братья и сестры лиц, имеющих патогенный вариант *de novo*, имеют лишь небольшой риск иметь патогенный вариант APC. Однако даже при подозрении на патогенный вариант *de novo* братьям и сестрам все равно рекомендуется генетическое консультирование и тестирование.
- **Планирование семьи:** Людей с патогенным вариантом APC может беспокоить передача патогенного варианта APC ребенку. Существуют репродуктивные возможности, которые могут быть использованы для снижения шанса передачи патогенного варианта APC ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь к своему генетическому консультанту за направлением.

В письме от вашего генетического консультанта содержатся более конкретные рекомендации о том, какие родственники являются кандидатами на генетическое тестирование. Однако, пожалуйста обращайтесь к нам с любыми дополнительными вопросами.

Где я могу найти дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникнут вопросы или если вам понадобятся дополнительные информационные ресурсы. Некоторые люди находят полезным пообщаться с другими людьми с синдромом AFAP, у которых есть схожие опасения. Мы будем рады организовать для вас такую встречу, если вы в этом заинтересованы.



Ниже приведен список дополнительных источников информации:

Center for Cancer Risk Assessment
Центр оценки риска развития раковых заболеваний
Mass General Cancer Center
Онкологический центр в Mass General
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
Американское онкологическое общество
www.cancer.org
(800) 227-2345

Colorectal Cancer Alliance
Альянс по колоректальному раку
www.ccalliance.org
(877) 422-2030 для поддержки пациентов и членов их семей

National Cancer Institute's Cancer Information Service
Национальный институт онкологии: Информационная служба по вопросам раковых заболеваний
www.cancer.gov/aboutnci/cis
(800) 4-CANCER



Глоссарий терминов генетики рака:

- **Клетка:** Основная структурная и функциональная единица любого живого существа. Каждая клетка представляет собой небольшой контейнер с химическими веществами и водой, покрытый мембраной. Человеческое тело состоит из 100 триллионов клеток, формирующих все части тела, такие как органы, кости и кровь.
- **ДНК (DNA на англ.):** Дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК, - это генетический материал, передаваемый от родителя к ребенку, который содержит инструкции по развитию, росту и ежедневному функционированию нашего организма.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген - это небольшой участок ДНК, содержащий инструкции по определению конкретного признака.
- **Наследуемый признак:** Характер или особенность, передающиеся от родителя к ребенку.
- **Пожизненный риск развития рака:** Шанс того, что у человека в течение жизни разовьется рак. Иногда это определяется как шанс развития рака к 75 или 80 годам.
- **Патогенный вариант:** Изменение в гене, которое не позволяет ему работать правильно. Также называется мутацией.
- **Операция по снижению риска:** Операция по удалению здоровых тканей или органов до развития рака. Также называется профилактической операцией.
- **Наблюдение:** Скрининговые тесты или процедуры, направленные на выявление ранних признаков развития рака или его возвращения (рецидива).
- **Синдром:** Набор признаков и симптомов, которые проявляются вместе и характеризуют заболевание или состояние здоровья.
- **Ген-супрессор опухоли:** При правильной работе гены-супрессоры опухолей предотвращают развитие рака, контролируя рост клеток.

