

Синдром семейного аденоматозного полипоза: Информация для семей с патогенным вариантом *гена 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 провайдерам медицинских услуг, 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 в APC гене. Это означает, что у вас синдром Аденоматозного семейного полипоза (также известный как **синдром FAP).**

Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Каждый третий (1 из 3) житель США в течение своей жизни заболит 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 вероятность развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Обычно, семьи с синдромом FAP имеют одну или более из следующих особенностей:
 - Рак толстой кишки, диагностированный в молодом возрасте.
 - Множественные полипы толстой кишки (это также называется полипозом), обычно от 100 до 1000 полипов.
 - Многие члены семьи с полипозом толстой кишки или раком толстой кишки.

Что такое патогенный вариант?

- ДНК (DNA на англ.) — это наш генетический материал, который передается от родителя к ребенку. В ней содержатся инструкции по развитию, росту и функционированию нашего организма. Ген — это маленький 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. Тем не менее, некоторые вариации мешают правильной работе гена. 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 FAP, 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, родившихся с синдромом FAP, также повышен риск развития предраковых полипов в толстой кишке, называемых аденомами. Аденома является наростом, который, если его не удалить, может перерасти в рак толстой кишки.
- Люди с синдромом FAP имеют более высокие риски для некоторых видов рака, которые указаны в таблице ниже.

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

	Люди, у которых нет синдрома FAP	Люди, у которых есть синдром FAP
Рак толстой кишки	4-5%	Почти 100% (без хирургического вмешательства*)
Рак двенадцатиперстной или периапулярной кишки	<1%	<1%-10%
Десмоидные опухоли брюшной полости	<1%	10-24%
Рак щитовидной железы (по большей части папиллярного типа)	1,2%	1,2-12%
Гепатобластома - рак (печени)	<1%	0,4-2,5% (обычно < 5 лет)
Гастрический рак (желудка)	<1%	0,1-7,1%
Рак мозга (по большей части медуллобластома)	<1%	0,6%
Рак тонкого кишечника (от дистальной до двенадцатиперстной кишки)	0,3%	<1%

National Comprehensive Cancer Network по оценке генетического/семейного повышенного риска (Genetic/Familial High-Risk на англ.): Руководство по профилактике колоректального рака, версия 1.2023

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

- Не все семьи/отдельные лица имеют абсолютно одинаковую степень риска, поэтому некоторые цифровые данные указаны в виде диапазона. На степень риска могут влиять такие факторы, как окружающая среда, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.
- Кроме того, у людей с FAP могут наблюдаться 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 проблем со зрением (CHRPE), полипы фундальных желез желудка и опухоли мягких тканей (эпидермоидные кисты, фибромы и десмоидные опухоли).

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 вашего образа жизни. Ваш(и) провайдер(ы) будут с вами работать, чтобы обсудить эти варианты и составить подходящий для вас план медицинского обслуживания.

Каковы рекомендации по медицинскому обслуживанию?

Рекомендации по оказанию медицинской помощи людям с FAP синдромом подразделяются на три категории: **наблюдение, операция и медикаменты.**

Наблюдение:

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

В таблице ниже даны рекомендации по наблюдению для лиц с синдромом FAP (адаптированы из публикации National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment): Руководство по профилактике колоректального рака, версия 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 (предпочтительно) или гибкая сигмоидоскопия ежегодно, начиная с 10-15 лет. Может быть увеличено до раз в 6 месяцев на основании клинических выводов. Если обнаружены множественные аденомы, обсудите сроки проведения колэктомии. Наблюдение после колэктомии варьируется в зависимости от типа операции.
Рак тонкого кишечника (двенадцатиперстной кишки) и желудка	Эндоскопия верхних отделов (EGD), начиная примерно с 20-25 лет.
Рак щитовидной железы	Обследование щитовидной железы, начиная с подросткового возраста. Рассмотрите повторение ультразвукового исследования
Медуллобластома (рак мозга) симптомов.	Ежегодное медицинское обследование и изучение признаков и
Десмоиды в брюшной полости	Если есть личный анамнез симптоматических десмоидов, рассмотрите снимки брюшной полости с помощью MRI с контрастированием и без контрастирования или СТ с контрастированием не реже одного раза в год. Симптомы должны побуждать к безотлагательному проведению снимков брюшной полости.
Полипы тонкого кишечника и рак	Рассмотрите возможность проведения визуализации тонкой кишки (например, капсульной эндоскопии)
Гепатобластома (рак печени)	Рассмотрите врачебный осмотр брюшной полости, УЗИ и измерение AFP маркера крови каждые 3-6 месяцев в течение первых 5 лет жизни.

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 называется профилактической операцией. Операция, снижающая риск, не исключает шанс заболеть раком, но значительно снижает такую вероятность.

- **Колэктомия:** В ходе этой операции удаляется часть толстой кишки вся или весь (толстый кишечник), чтобы снизить риск развития раковых заболеваний толстой кишки Колэктомия обычно необходима, когда у человека появляется большое количество полипов, с которыми невозможно справиться только с помощью колоноскопии. Сроки проведения колэктомии зависят от возраста, количества полипов и других факторов.



Эта операция может быть также рекомендована пациентам, у которых развился рак толстой кишки и есть FAP синдром. Есть различные виды процедур удаления толстой и/или прямой кишки, которые следует обсудить с гастроэнтерологом и специально обученным хирургом. Большинство операций колэктомии не требуют постоянный внешний мешок.

Медикаменты (Химиопрофилактика):

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

- **Sulindac:** Некоторые исследования показывают, что NSAID (Нестероидные противовоспалительные препараты) 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 FAP, и он может подойти вам, а может и нет. **Применение препарата sulindac подходит не всем, и его не следует принимать без предварительной консультации с лечащим врачом.**

К кому мне следует обратиться за медицинской помощью?

Важно найти лечащих провайдеров (медработников), 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. При необходимости мы будем рады направить вас к специалистам в Mass General.

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

Каждый человек должен вести здоровый образ жизни, но это может быть еще более важно для людей с повышенным риском развития рака. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society на англ.), здоровый образ жизни включает:

- Отказ от табака.
- Поддержание здорового веса.
- Регулярные занятия физическими упражнениями.
- Соблюдение здоровой диеты с употреблением достаточного количества фруктов и овощей.
- Ограничение употребления алкоголя до 1-2 алкогольных напитков в день.
- Защита вашей кожи и глаз от солнца.
- Знание своего организма, а также своей и семейной истории болезни и ваших рисков.
- Регулярные обследования и скрининговые тесты на рак.

Каковы шансы того, что у членов моей семьи тоже есть патогенный вариант?

- **Ваши дети:** Каждый из ваших детей имеет 50% шанс унаследовать нормальную (рабочую) копию гена APC и 50% шанс унаследовать патогенный вариант гена APC (нерабочую копию). Учитывая, что скрининг с помощью колоноскопии начинается в раннем возрасте, вам следует рассмотреть генетическое тестирование для своих детей до возраста 10-15 лет.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** В большинстве случаев вероятность 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 FAP 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:** Люди с патогенным вариантом APC могут быть озабочены о передаче патогенного варианта ребенку. Существуют репродуктивные опции, которые могут быть использованы для снижения шанса передачи патогенного варианта ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь за направлением к своему генетическому консультанту.



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

Где я могу получить дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникнут вопросы или если вам понадобятся дополнительные ресурсы. Некоторые люди находят для себя полезным пообщаться с другими людьми с синдромом FAP, 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

oneFAPvoice
www.fapvoice.com

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

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

Глоссарий терминов генетики рака:

- **Клетка:** Основная структурная и функциональная единица любого живого существа. Каждая клетка - это небольшой контейнер с химикатами и водой, покрытый мембраной. Человеческое тело состоит из 100 триллионов клеток, формирующих все части организма, 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.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген - это небольшой участок ДНК, который содержит инструкции по формированию специфического признака.
- **Наследуемый признак:** Характер или особенность, которая передается от родителя к ребенку.
- **Пожизненный риск заболевания раком:** Шанс того, что у человека в течение его или ее 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, снижающая риск:** 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:** 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.

