

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ России

Кафедра госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом ПО

Заведующий кафедрой:
д.м.н., профессор Д.В. Черданцев

РЕФЕРАТ

Наследственные полипозные синдромы как факторы риска развития колоректального рака

Выполнила: ординатор 2 года обучения
Специальности 31.08.70 Эндоскопия
Иванова Юлия Андреевна

Красноярск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определение и актуальность.....	3
Этиология и патогенез.....	3
Аденоматозно-полипозные синдромы.....	3
Семейный аденоматозный полипоз.....	3
Синдром Линча.....	4
Синдром Гарднера.....	5
Синдром Тюрко.....	5
Синдром Камиеля.....	5
Синдром Олфилда.....	5
МУН-ассоциированный полипоз.....	6
Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькаба.....	6
Синдром Кронкхайд-Канада.....	6
Гамартомно-полипозные синдромы.....	7
Синдром Пейтца-Егерса.....	7
Ювенильный полипоз.....	8
Синдром Коудена.....	8
Выводы.....	9
Список использованной литературы.....	9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные полипозные синдромы представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся мультиопухолевым поражением желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития рака, в том числе, и внекишечной локализации. Среди генетических полипозов следует выделять 2 группы – аденоматозно-полипозные синдромы и гамартотно-полипозные синдромы, принципиальное отличие которых в морфогистологической структуре выявляемых полипов.

Несмотря на разнообразие полипозных синдромов, их объединяет высокий риск развития колоректального рака, который в некоторых случаях составляет 100%. С учетом того, что данные патологии встречаются редко, при обнаружении полипов требуется особая настороженность и тщательная диагностика, позволяющая идентифицировать заболевание и профилактировать их последствия.

АДЕНОМАТОЗНО-ПОЛИПОЗНЫЕ СИНДРОМЫ

Наследственные аденоматозно-полипозные синдромы характеризуются наличием и/или развитием множественных полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта, часто сопровождающиеся и другими проявлениями. Некоторые полипозные синдромы неизбежно приводят к злокачественной трансформации полипов, другие не связаны с развитием рака напрямую, однако могут служить индикаторами повышенного риска возникновения некоторых кишечных и внекишечных опухолей.

Семейный аденоматозный полипоз (САП)

Семейный аденоматозный полипоз (или семейный аденоматоз толстой кишки) – аутосомно-доминантный синдром, развивающийся на фоне герминативной мутации в гене APC (супрессора опухолевого роста).

Фенотипически синдром характеризуется образованием сотен или тысяч аденоматозных полипов по всей толстой кишке, периапулярных дуоденальных полипов, полипов желудка и различными внекишечными проявлениями. Основная часть полипов образуется уже в подростковом возрасте (в среднем, к 15 годам), а к 40-50 годам у этих пациентов отмечается практически 100% риск развития колоректального рака (при отсутствии резекции толстой кишки), поэтому САП можно назвать облигатным предраком. Кроме того, при гастродуоденальном полипозе риск развития гастродуоденального рака составляет 7%. Частота озлокачествления возрастает с увеличением доли ворсинчатого компонента аденом, а также от их размера.

Результаты клинических, эндоскопических и морфологических исследований позволили выделить в течении заболевания **3 стадии**:

1 стадия – множественные мелкие полипы от 0,1 до 0,5 см, на широком основании, близко расположенные друг к другу. При морфологическом исследовании полипы имеют строение гиперпластических, реже – аденоматозных.

2 стадия – преобладают полипы до 1 см в диаметре, с шероховатой или дольчатой поверхностью, на ножке или на широком основании. Гистологически – определяются аденомы тубулярного строения с умеренной дисплазией.

3 стадия – полипы размером 1-1,5 см и больше, ярко-красного или темно-вишневого цвета, с дольчатой поверхностью, на ножке или на широком основании. Морфологически – тубулярно-ворсинчатые аденомы с тяжелой дисплазией.

С учетом раннего возраста образования полипов, вполне целесообразно проводить скрининговое обследование у пациентов 10-12 лет, включенных в группу риска, а также рассмотреть возможность профилактической колэктомии при обнаружении множественных полипов.

Наследственный неполипоидный колоректальный рак (синдром Линча)

Наследственный неполипоидный колоректальный рак (ННКР, синдром Линча) – аутосомно-доминантная семейная форма КРР, вызванная мутациями в генах, ответственных за восстановление неспаренных оснований ДНК. На долю этого синдрома приходится около 2-3% всех случаев КРР. Лица, страдающие ННКР, имеют также повышенный риск развития других видов рака, включая рак эндометрия, желудка, яичников, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, почек, мочеточников и головного мозга. Риск развития колоректального рака в течение жизни у этих пациентов составляет 70-80%, при этом особо распространен рак правых отделов толстой кишки.

ННКР следует заподозрить у людей с наличием одного и более пересмотренных критериев Бетезда:

- КРР диагностировали в возрасте до 50 лет
- Наличие синхронного или метакронного КРР и других опухолей, ассоциированных с ННКР (перечисленных ранее), независимо от возраста
- КРР с высокой микросателлитной нестабильностью, диагностированный у пациента в возрасте моложе 60 лет
- КРР, диагностированный у человека с одним или несколькими ближайшими родственниками с ННКР-ассоциированными опухолями, при этом один из случаев рака диагностирован в возрасте до 50 лет
- КРР, диагностированный у двух и более родственников первой или второй степени родства с ННКР-ассоциированными опухолями (независимо от возраста).

Различают 2 типа синдрома Линча. Первый вариант протекает без внекишечных проявлений, проявляется ранним развитием множественных злокачественных неоплазий без предшествующего полипозе. При синдроме Линча-2 отмечаются новообразования других локализаций, чаще всего – женской репродуктивной системы. Оба типа объединяет то, что до образования опухолей симптомы отсутствуют, позже жалобы носят неспецифический характер (снижение аппетита, тошнота, анемия, слабость), реже наблюдаются боли, напоминающие острый аппендицит или холецистит. Кал на скрытую кровь часто не дает результатов из-за высокого расположения опухолей.

Рекомендуется начинать скрининг в возрасте 20-25 лет у лиц в группе риска или на 10 лет раньше, чем возраст, в котором диагноз был выставлен самому младшему члену семьи; скрининг проводят с использованием колоноскопии 1 раз в год.

Синдром Гарднера

Синдром Гарднера – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, характеризующееся поражением толстой кишки в сочетании с остеомами, десмоидными опухолями, новообразованиями щитовидной железы, врожденной гипертрофией пигментного эпителия сетчатки. Из опухолей мягких тканей наиболее часто встречаются десмоиды – высокодифференцированные опухоли, которые чаще всего локализуются в передней брюшной стенке, брыжейке и прорастают забрюшинную клетчатку, что делает их неоперабельными.

Полипозом при синдроме Гарднера преимущественно поражаются прямая и сигмовидная кишка, однако полипы могут выявляться в других отделах кишечника. Риск малигнизации полипов толстой кишки в течение жизни составляет около 95%. Первые полипы чаще всего образуются уже в возрасте 10-20 лет, при этом полипоз может осложняться кровотечением или кишечной непроходимостью. В подростковом возрасте первыми жалобами, как правило, является формирование видимых опухолей костей и мягких тканей.

Синдром Тюрко

Синдром Тюрко – генетическое заболевание, при котором аденоматоз толстой кишки сочетается со злокачественными опухолями головного мозга нейроэпителиального происхождения. Заболевание возникает при мутациях в гене APC, провоцирующих развитие полипоза, и патологиях в системе MMR, которые нарушают репарацию ДНК, при этом выделяют 2 типа заболевания – истинный синдром Тюрко (тип наследования аутосомно-рецессивный) и синдром Крайля (тип наследования аутосомно-доминантный). Ассоциированные с синдромом опухоли в основном проявляются в возрасте 10-30 лет. Синдром Тюрко – крайне редкое заболевание, в мире известно лишь около 200 случаев.

Аденоматозный полипоз, как один из определяющих признаков патологии, зачастую протекает в бессимптомной форме. В 70% случаев он поражает дистальные отделы толстой кишки. При крупных изъязвляющихся полипах наблюдаются боли в животе, видимые примеси крови в кале.

Характер полипоза зависит от типа синдрома Тюрко. При первом варианте заболевания число объемных образований составляет менее 100, однако они имеют крупный размер – диаметр превышает 3 см. Для второго типа характерны множественные мелкие полипы, которые преимущественно располагаются на слизистой оболочке прямой и сигмовидной кишки.

Синдром Камиеля

Синдром Камиеля – крайне редкое наследственное заболевание, сочетающее аденоматоз толстой кишки и опухоли щитовидной железы. Сведения о данной патологии в научной литературе крайне скудны.

Синдром Олфилда

Синдром Олфилда – сочетание аденоматоза толстой кишки с опухолями надпочечников, щитовидной железы, кистами сальных желез. Обнаружение эпидермоидных кист, нередко множественных, у лиц молодого возраста должно насторожить врача и заставить его предпринять исследование желудочно-

кишечного тракта, т.к. полипы толстой кишки при данном синдроме имеют высокий процент малигнизации.

МҮН-ассоциированный полипоз (МАП)

МҮН-ассоциированный полипоз (МАП) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, фенотипически мало отличающееся от САП, за исключением меньшего числа полипов толстой кишки. Внекишечные проявления присутствуют, но менее выражены – полипы верхних отделов ЖКТ (периампулярный рак), остеомы, изменения зубов, наследственная гипертрофия пигментного эпителия клетчатки.

Заболевание обусловлено мутацией гена репарации МҮН. Заболевание развивается в среднем к 50 годам, почти в 100% случаев к 65 годам развивается рак. Среди ассоциированных опухолей выделяют рак толстой кишки, периампулярную аденокарциному, рак молочной железы, рак щитовидной железы.

Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькаба

Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькаба (ранее синдром Рувалькаба-Майра-Смита) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ростом до/после рождения, макроцефалией, задержкой умственного и психомоторного развития, а также множественными гамартромными полипами ЖКТ, липомами и пигментными пятнами на гениталиях.

Заболевание обусловлено мутацией гена опухолевой супрессии РТЕН. Особенность заболевания в том, что риск развития колоректального рака, других опухолей ЖКТ и опухолей внекишечных локализаций не повышен. Данное заболевание можно назвать педиатрическим аналогом синдрома Коудена (см. далее).

Синдром Кронкхайд-Канада

Синдром Кронкхайд-Канада – аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся диффузным полипозом всего ЖКТ (за исключением пищевода) и эктодермальными аномалиями – атрофией ногтей, алопецией, гиперпигментацией кожи.

Заболевание обусловлено мутацией гена опухолевой супрессии РТЕН. Течение заболевания характеризуется диареей, белководефицитной энтеропатией, потерей веса, тошнотой, рвотой, анорексией, парестезиями, тонико-клоническими судорогами, обусловленными электролитными нарушениями. Заболевание проявляется чаще после 30 лет.

Полипы имеют размер до 1,5см в диаметре. На ножке, мягкой консистенции, расположены диффузно, напоминая «ковёр из полипов». Гистологически представляют собой кистозно-расширенные железы с атрофией эпителия, без признаков дисплазии, строма инфильтрирована призматическими клетками и эозинофилами. По мере прогрессирования патологии образовавшиеся полипы подвергаются множественным поверхностным некрозам. У большинства пациентов полипозные образования выявляются на слизистой желудка и толстого кишечника, реже поражается тонкий кишечник. Рак желудка, толстой и прямой кишки развивается в 15% случаев.

ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ (ГАМАРТОМНО-ПОЛИПОЗНЫЕ СИНДРОМЫ)

Гамартома – узловое доброкачественное опухолевидное образование, представляющее собой тканевую аномалию развития. Гамартома состоит из тех же тканевых компонентов, что и орган, в котором она расположена, при этом она отличается аномальным строением и степенью дифференцировки тканей. В тех случаях, когда в строении гамартоты преобладает какая-либо одна ткань, ее называют по характеру этой ткани – хондроматозная, сосудистая и тд. При обнаружении элементов разных тканей, напоминающих картину того или иного органа, используют термин «органовидная гамартома».

Наследственные гамартотно-полипозные синдромы – группа заболеваний, которые характеризуются двумя особенностями: множественными полипами в пищеварительной системе, имеющими относительно доброкачественную природу, и увеличенным риском развития злокачественных опухолей различных органов.

Синдром Пейтца-Егерса

Синдром Пейтца-Егерса – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием множественных гамартот желудочно-кишечного тракта в сочетании с меланиновыми пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках (преимущественно на губах и слизистой оболочке щек).

Для этой патологии характерно формирование в различных отделах желудочно-кишечного тракта полипов, имеющих особую гистологическую структуру – по своей природе они отличаются от гиперпластических и аденоматозных образований. Гамартотные полипы образуются из нормальных тканей стенки полых органов ЖКТ с нарушением соотношения тканевых элементов, но без признаков клеточной атипии и/или пролиферации, а их строма представляет собой древовидно-ветвящиеся пучки гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, что при морфологическом исследовании может создать ложное впечатление инвазии эпителия в толщу кишечной стенки. Макроскопическая структура гамартот весьма вариабельна – от миниатюрных (несколько миллиметров) на широком основании до огромных (более 5 см) на ножке, способных полностью перекрывать просвет полых органов. Консистенция их эластичная, при взятии биопсии – умеренно кровоточат. Большой размер полипов может обуславливать разнообразную клиническую картину – кровотечения, кишечная непроходимость, приступы боли, рвота с кровью, выпадение ткани из прямой кишки (при самоампутации полипов). Особенностью патологии является частая локализация крупных полипов в тонкой кишке, что может на протяжении длительного времени затруднять диагностику заболевания. Этим пациентам требуется полный осмотр желудочно-кишечного тракта с помощью энтероскопии или капсульной эндоскопии. Выявление полипов в тонкой кишке всегда требует исключения данного синдрома.

Что касается внекишечных проявлений, пациентов могут беспокоить нарушения менструального цикла, гинекомастия у мужчин, преждевременное половое созревание, пигментация слизистой щек, слабость из-за анемии. Гиперпигментация может наблюдаться на губах, слизистой оболочке рта и вокруг рта, глаз и ноздрей,

реже – на пальцах, ступнях, ладонях, в анальной области и в слизистой оболочке кишечника. Гиперпигментированные области плоские, от сине-серого до коричнево-черного цвета, имеют размер 2-4мм в диаметре, развиваются в возрасте от 5 лет. Поражения на коже часто купируются в период полового созревания, но на слизистой самостоятельно не проходят.

При синдроме Пейтца-Егерса значительно повышен риск развития злокачественного заболевания в молодом возрасте, наиболее высок риск развития рака ЖКТ, поджелудочной железы, шейки матки, причем чаще болеют женщины, у которых также повышен риск двухстороннего рака молочной железы.

Основное лечение – хирургическое, как при желудочно-кишечных проявлениях, так и при внекишечных. Приветствуется эндоскопическая полипэктомия при любых размерах образований. Активно разрабатываются методы фармакотерапии на основе ингибиторов ЦОГ 2, доказана эффективность эверолимуса.

Ювенильный полипоз

Ювенильный полипоз – аутосомно-доминантное заболевание, среди проявлений которого преобладают гамартомные полипы ЖКТ, в 15% случаев в сочетании с врожденными дефектами развития.

Клинические проявления наблюдаются уже в возрасте 2-4 лет, ведущими симптомами являются неустойчивый стул со склонностью к поносам и периодически возникающие неприятные ощущения в животе. Далее состояние ребенка ухудшается – появляется слабость, кровотечения из ЖКТ, выпадение полипов из прямой кишки. При обследовании выявляют выраженную анемию, гипопропротеинемию. Дети отстают в физическом развитии.

Полипы локализуются в основном в прямой, сигмовидной и правой половине толстой кишки. Полипы имеют размеры до 2 см в диаметре, на длинной тонкой ножке, с гладкой поверхностью ярко-красного цвета, иногда с изъязвлением в центре, покрытым фибринозным налетом и гноем. При инструментальной пальпации полипы плотные, при взятии биопсии выражено контактно кровоточат.

Значительно повышен риск развития КРР при наличии более трех ювенильных полипов, при полипозе всего ЖКТ или при любом количестве полипов при наличии семейного анамнеза ювенильных полипов.

Синдром Коудена

Синдром Коудена – генетическое аутосомно-доминантное заболевание, основным проявлением которого служит формирование доброкачественных опухолей внутренних органов из эктодермальных и реже – из энтодермальных элементов (трихолеммома – 80%, макроцефалия – 40%, полипоз ЖКТ – 35% случаев, доброкачественные заболевания щитовидной и молочной желез).

Заболевание проявляется в среднем к 20 годам, однако, уже в детском возрасте первыми симптомами болезни Коудена могут выступать миопия, нарушения формирования челюстно-лицевой области, патология зубов, частые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (синуситы). Все это делает диагностику болезни довольно сложной из-за большой вариабельности первых проявлений и времени их манифестации.

Риск развития опухолей ЖКТ при болезни Коудена не повышен, в 10% случаев возникает рак щитовидной железы, в 30-50% случаев – рак молочной железы.

ВЫВОДЫ

В клинической практике описано множество генетических синдромов, характеризующихся развитием различных по своей макроскопической и гистологической картине полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Все эти заболевания объединены одним признаком – высокий риск злокачественной трансформации полипов, зачастую – в молодом возрасте.

Несмотря на то что многие заболевания диагностируются в детском возрасте врачами педиатрами, каждый врач эндоскопист должен быть насторожен в отношении каждого выявленного полипа. Необходима биопсия образований с дальнейшим гистологическим исследованием, при необходимости – генетические исследования, что позволит спасти пациентов и их родственников от несвоевременно выявленного колоректального рака.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта / С.А. Палевская, А.Г. Короткевич. – 2-е изд., перераб и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752с.
2. Руководство по клинической эндоскопии / Авт.: В.С. Савельев, Ю.Ф. Исаков, Н.А. Лопаткин и др.: Под ред. В.С. Медицина, 1985, 544с., ил.
3. Колоноскопия : иллюстрированное руководство / под ред. Дугласа Г. Адлера ; пер. с англ. И.С. Козловой ; под ред. В.В. Веселова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 224 с.
4. Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний толстой кишки / Н.Е. Чернеховская, И.Ю. Коржева, А.А. Разживина. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2021. – 152 с. : ил.
5. Davila R.E., Rajan E., Baron T.H., et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance // *Gastrointest Endosc.* – 2006. – Vol. 63, N 4. – P. 546-557.
6. Казубская Татьяна Павловна, Белев Никодим Фомич, Козлова Валентина Михайловна, Тамразов Расим Имханович, Филиппова Маргарита Геннадьевна, Ермилова Валерия Дмитриевна, Трофимов Евгений Иванович, Кондратьева Татьяна Тихоновна Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // *Онкопедиатрия.* 2015. №4.