

Клинико-генетические особенности российских пациентов с синдромом Линча



В лаборатории генетики ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” Минздрава России успешно прошло исследование клинико-генетических особенностей российских пациентов с синдромом Линча, в результате которого были изучены: локализация рака, классификация по TNM, гистологическое строение и наличие первично-множественного характера опухоли, а также объем проведенных операций и семейный анамнез.

На вопросы корреспондента журнала “ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ – новая стратегия” о проведенном исследовании и клинических особенностях российских пациентов с синдромом Линча ответил заведующий кабинетом лабораторной генетики ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих”, кандидат медицинских наук Алексей Сергеевич Цуканов.

– Алексей Сергеевич, действительно ли, что рак толстой кишки лидирует в структуре онкологических заболеваний?

– Рак толстой кишки (РТК) в Российской Федерации выходит на лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин. Высокая смертность пациентов обусловлена поздней диагностикой РТК, а также возникновением первично-множественных опухолей у ранее оперированных больных. В связи с этим, проблема ранней диагностики рака толстой кишки и мониторинга этих пациентов в нашей стране является весьма актуальной.

Необходимо отметить, что около 5% всех случаев РТК имеют известную наследственную причину – герминальную мутацию определенного гена. К основным наследственным колоректальным синдромам относятся: семейный аденоматоз толстой кишки, обуславливающий около 1% всех случаев РТК; в 1% РТК представлен синдромами Пейтца-Егерса, Коудена и ювенильным полипо-

зом; еще 3% приходится на синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки).

Интерес к этим формам колоректального рака (КР) вызван возможностью проведения генетического обследования у всех кровных родственников пробандов с выявленной наследственной мутацией. Обнаружение характерных герминальных мутаций у здоровых родственников позволяет сформировать группу риска и проводить ее мониторинг с целью своевременной диагностики ранних форм РТК. В случаях обнаружения колоректального рака у носителя мутации важным для хирурга является необходимость разработки и применения индивидуальной лечебной тактики с учетом высокого риска развития метакронного рака.

– По каким критериям Вы отбираете пациентов с подозрением на синдром Линча и какова эффективность этих рекомендаций?

– Благодаря проведенному в нашем Центре клинико-генетическому исследованию в 2014

году, мы впервые предложили критерии поиска именно российских пациентов с синдромом Линча. Их всего два.

1. РТК у пациента в возрасте до 42 лет и наличие в опухоли микросателлитной нестабильности (МСН).

2. Пациент с выявленной МСН в опухоли толстой кишки, в семье которого встретились еще 2 родственника с колоректальным раком.

При этом необходимо отметить, что эффективность этих критериев превысила показатели широко известных Амстердамских и “рекомендаций Bethesda”.

– Как проходили клинико-генетические исследования пациентов с синдромом Линча?

– Материалами для исследования послужили клинические данные о 21 пробанде с генетически подтвержденным нами синдромом Линча, при этом общее количество злокачественных новообразований в их семьях составило 114 случаев. Все больные находились на лечении или клиническом мониторинге в “ГНЦК



им. А.Н. Рыжих”. Молекулярно-генетическое исследование проведено также у 12 кровных родственников пациентов с подтвержденным синдромом Линча.

Клинико-инструментальное обследование заключалось в изучении семейного анамнеза и истории заболевания, эндоскопическом обследовании толстой кишки, гастродуоденоскопии, УЗИ и компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости.

Молекулярно-генетическое исследование включало выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов, амплификацию кодирующих экзонов генов MMR, электрофорез амплифицированных фрагментов и секвенирование измененных образцов.

– В чем заключаются особенности клинической картины синдрома Линча?

– Для определения особенностей клинической картины синдрома Линча были проанализированы такие характеристики пациентов, как локализация рака, классификация по TNM, гистологическое строение опухоли, наличие первично-множественного характера опухоли, а также объем проведенных операций и семейный анамнез.

Интересным является тот факт, что у российских пациентов основная часть случаев первого рака толстой кишки локализовалась именно в левых отделах. Это

отличает наших пациентов от больных синдромом Линча в Европе и Северной Америке, у которых рак чаще возникает в правых отделах.

Изучая особенности характера роста и распространенности первичных опухолей у пациентов с синдромом Линча, мы получили следующие данные: в большинстве случаев опухоль демонстрировала местнораспространенный характер роста, в остальных – диагностирована стадия T2-T3, причем ни в одном случае первичной опухоли не было метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. Полученные у обследуемых пациентов данные о склонности опухолей к местнораспространенному характеру роста и отсутствию метастазирования аналогичны приводимым в литературе. Вместе с тем, у 14 пациентов в различные промежутки времени после операций по поводу 1-й опухоли был выявлен первично-множественный рак, причем в 8 случаях были поражены лимфатические узлы, еще в 2, наряду с пораженными лимфатическими узлами, имело место отдаленное метастазирование, что может свидетельствовать о более агрессивном течении метакронного рака. Обращает на себя внимание немалая доля первых опухолей, характеризующихся низкой дифференцировкой клеток. При этом у всех этих пациентов развились первично-множественные опухоли. Интересно, что в большинстве случа-

ев первично-множественная опухоль имела ту же степень дифференцировки, что и 1-я, а еще в 2-х случаях изменился характер опухоли – с умеренно дифференцированной аденокарциномы на слизистую аденокарциному. Эти данные также указывают на более агрессивный характер повторных опухолей.

При анализе объема проведенных хирургических вмешательств по поводу впервые выявленных опухолей у пациентов исследуемой выборки выяснилось, что большинству из них операции были выполнены до проведения генетического исследования для диагностики синдрома Линча. Так, у 14 пациентов были произведены различные сегментарные резекции толстой кишки, что привело к развитию метакронного рака с локализацией опухоли в оставшихся отделах толстой кишки. Только у 4 пациентов объем 1-го хирургического вмешательства выбрали с учетом проведенного генетического исследования: им была проведена колэктомия, что может существенно снизить риск развития повторных опухолей. Еще у 3 пациентов операции по поводу развившегося 2-го рака также были выполнены в максимальном объеме после проведенного генетического исследования.

Молекулярно-генетическое исследование выполнили у 12 кровных родственников пациентов с синдромом Линча. Наследственные мутации обнаружены у 6 обследованных. Всем родственникам с обнаруженной мутацией провели эндоскопическое исследование, и у 2 пациентов были обнаружены колоректальные раки. Больным была выполнена операция: сочетанная лапароскопически-ассистированная КЭ с формированием ИРА. Четверым носителям герминальных мутаций рекомендовано ежегодно выполнять колоноскопию для выявления возможного заболевания на ранней стадии.

Многочисленные исследования, проведенные российскими и зарубежными учеными, позволили выявлять больных РТК с наличием мутации в генах системы MMR с вероятностью близкой к 100% и, следовательно, высокой экономической эффективностью. Для этого используют стандартную панель микросателлитных маркеров, причем маркер BAT 26 обладает почти 100% чувствительностью и специфичностью.

Для носителя мутации в генах MLh1, MLh2, MLh6, PMS2 характерно благополучное течение заболевания, поэтому выполнение колоноскопии на начальных этапах скрининга для синдрома Линча достоверно продемонстрировало положительное влияние на снижение смертности от онкологических заболеваний.

У пациентов с синдромом Линча и выявленным раком толстой кишки установлено увеличение продолжительности жизни и снижение риска развития метастазной опухоли в толстой кишке при выполнении субтотальной колэктомии.

Диспансерное наблюдение пациентов обязательно при выявлении мутации генов MMR, а также после проведенного оперативного лечения по поводу синдрома Линча. Молекулярно-генетическому исследованию подлежат все кровные родственники пациентов с синдромом Линча, причем наблюдение за носителями мутации должно проводиться пожизненно, вследствие высокого риска развития новообразования.

Ежегодное диспансерное обследование должно включать консультацию колопроктолога. У женщин рекомендовано проведение диагностических мероприятий для исключения рака эндометрия. Обследования проводятся с тридцатилетнего возраста и включают ультразвуковую диагностику, аспирационную биопсию эндометрия и определение онкомаркера СА-125.

Записал А. Кузнецов



**Кашников
Владимир Николаевич**

Заместитель директора ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” Минздрава России по лечебной работе, кандидат медицинских наук, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, член Экспертного совета при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению

В октябре 2012 года в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” открылись отдел и кабинет лабораторной генетики, для которых было закуплено самое современное лабораторное оборудование, включающее прибор для проведения ПЦР в реальном времени, а также 2 секвенатора: капиллярный и прибор для проведения секвенирования нового поколения. Инновационное оборудование позволило сотрудникам лаборатории провести молекулярно-генетические исследования у более чем 1100 пациентов (и части их кровных родственников) с различными формами колоректального рака. Исследования проводились с целью выявления наследственных форм заболевания (синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, МУН-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца-Егерса). Это необходимо не только для выбора объема оперативного вмешательства, но и для изучения молекулярных изменений в образцах опухоли, что важно учитывать при проведении химио- и таргетной персонализированной терапии.

В результате работы впервые в мире были описаны 32 новые наследственные мутации в различных генах-супрессорах опухоли, проведено уникальное молекулярно-генетическое исследование процесса эпителиально-мезенхимального перехода в образцах 92 больных колоректальным раком разных стадий, в том числе, при раке с перитонеальным канцероматозом. По результатам работы вышло более 40 научных публикаций в ведущих отечественных и зарубежных журналах.