

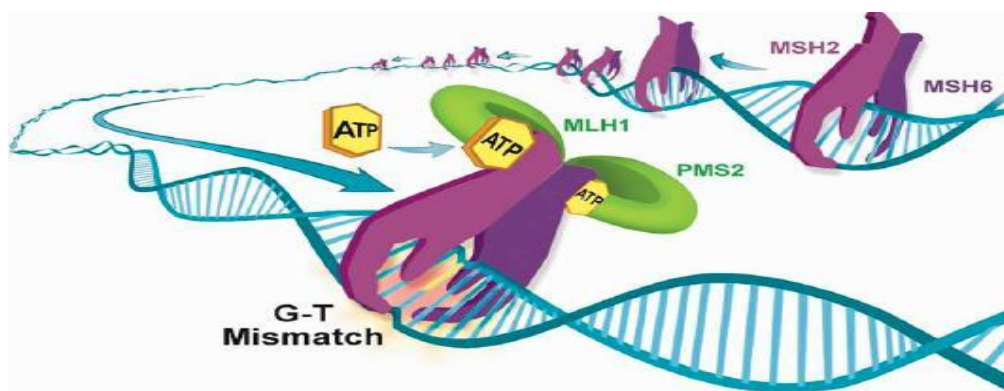
МСН. У кого? Как часто?



- 3% - наследственно-обусловленные опухоли (синдром Линча)
- +
- 12% - спорадические опухоли
- ||
- 15% всех колоректальных опухолей

Yuan L., Chi Y., Chen W. et al. *Int J Clin Exp Med*, 2015

Причина МСН – инактивация системы Mismatch repair



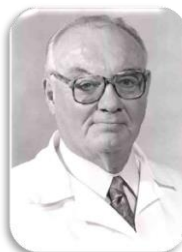
Gruber S. B. *Gastroenterology*, 2006

Историческая справка



Aldred S. Warthin (1866 – 1931)

1913 г. - «семья G»



Henry T. Lynch (1928 – н.в.)

1965 г. - «семья N»

2004 г. - «синдром Линча»

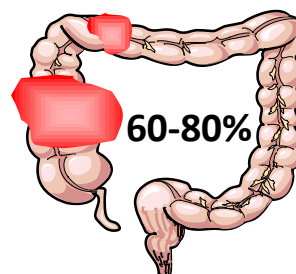
Синдром Линча



Причина - наследственные мутации генов:

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1, MLH3 и др.

- Встречаемость мутаций - 1:500 - 1:1000 человек
- 3% всего колоректального рака



Риск развития раков разной локализации



Локализация	Общепопуляционный риск %	Риск при синдроме Линча %
Эндо метрий	2,7	14-71
Простата	16	9-30
Мочевыделительная система	<1	0,2-25
Яичники	1,6	4-20
Молочная железа	12	5-18
Желудок	<1	0,2-13
Тонкая кишка	<1	0,2-12
Сальные железы	<1	1-9
Головной мозг	<1	1-4

Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al. *Dis Colon Rectum* 2014

Клинический мониторинг носителей мутаций



Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	20-25 лет	Раз в 1-2 года
УЗИ, Анализ мочи ЭГДС Гинекологические обследования	30-35 лет	Ежегодно

Giardiello F., Allen J., Axilbund J. et al. *Dis Colon Rectum*, 2014

Лечение колоректального рака



- Колэктомия с илеоректальным анастомозом
- Менее обширное хирургическое вмешательство у пациентов старше 60 лет

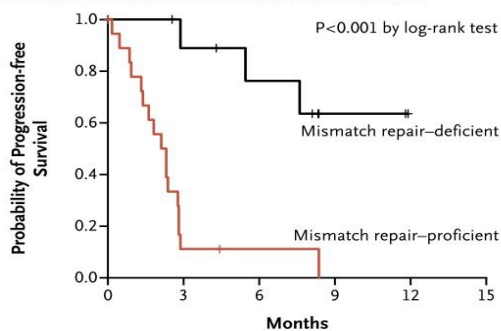
Giardiello F., Allen J., Axilbund J. et al. *Dis Colon Rectum*, 2014

Иммунотерапия при синдроме Линча

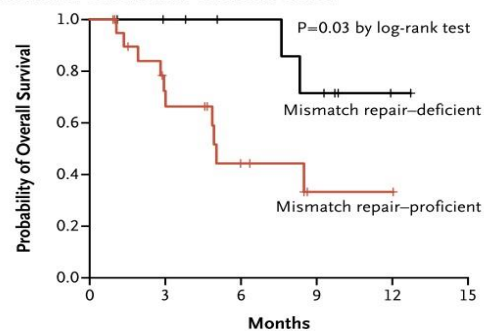


Препарат Pembrolizumab эффективен при синдроме Линча

A Progression-free Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



B Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



Le D., Uram J., Wang H. et al. *NEJM* 2015

Амстердамские критерии (1991 г., 1999 г.)



Критерии I:

- Возраст КРР до 50 лет
- Три или более пораженных родственников
- Заболевание в нескольких поколениях
- САТК должен быть исключен

Критерии II:

дополнительный критерий о раках внекишечной локализации



Рекомендации Бетезда (1996 г., 2004 г.)



- Возраст КРР до 50 лет
- Первично-множественные Линч-ассоциированные опухоли
- Колоректальная опухоль с **МСН** у пациента моложе 60 лет
- КРР пациента и Линч-ассоциированная опухоль, у его родственника до 50 лет
- КРР у пациента и его родственника из 2 и более поколений, независимо от возраста



Генетические панели для определения МСН



Table 1 *International guidelines for evaluation of MSI in colorectal cancer*

Reference panel			
Marker	Repeating unit	GenBank accession no.	
<i>BAT25</i>	Mononucleotide	9834508	
<i>BAT26</i>	Mononucleotide	9834505	
<i>D5S346</i>	Dinucleotide	181171	
<i>D2S123</i>	Dinucleotide	187953	
<i>D17S250</i>	Dinucleotide	177030	

Criteria for interpretation			
	5 loci analyzed	>5 loci analyzed	Interpretation
No. of markers	≥2	≥30–40%	MSI-H
Exhibiting instability	1	<30–40%	MSI-L
Length changes	0	0	MSS or MSI-L

Dietmaier W., Wallinger S., Bocker T. et al. *Cancer Res*, 1997

Генетические панели для определения МСН



Панель, включающая все 5 моноклеотидных маркеров

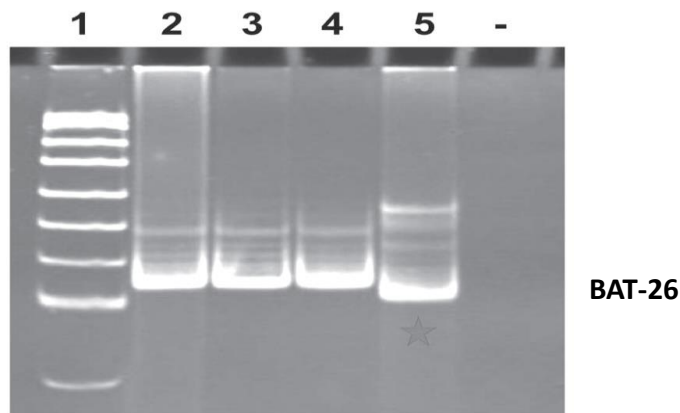
Name	Gene	Genbank number	Length and location of the repeat
BAT-26	hMSH2	U41210	26 (A) intron 5
BAT-25	c-kit	L04143	25 (T) intron 16
NR-21	SLC7A8	XM_033393	21 (T) 5' UTR
NR-22	Transmembrane precursor protein B5	L38961	22 (T) 3' UTR
NR-24	Zinc finger 2 (ZNF-2)	X60152	24 (T) 3' UTR

Suraweera N., Duval A., Reperant M., et al. *Gastroenterology*, 2002

Генетические методы определения МСН



Электрофорез

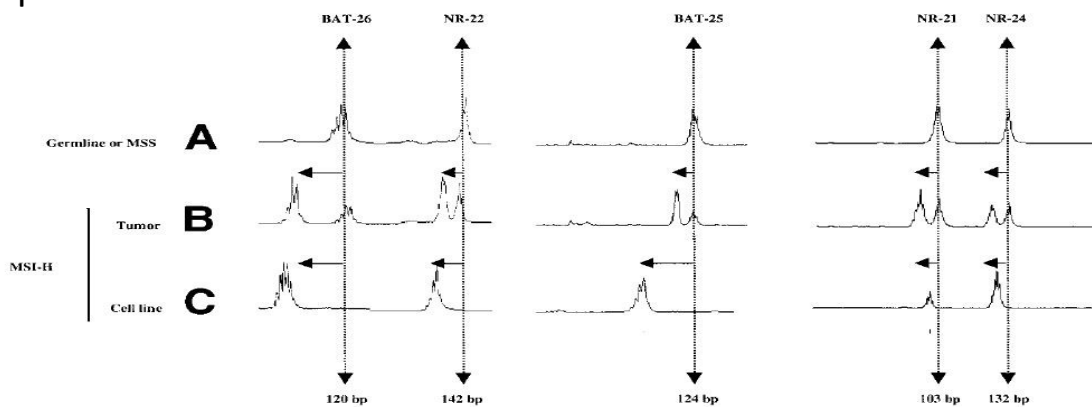


Г. Янус, А. Корнилов, Е. Суспицын и др. *СИБ. ОНК. ЖУРНАЛ*, 2012

Генетические методы определения МСН



Фрагментный анализ

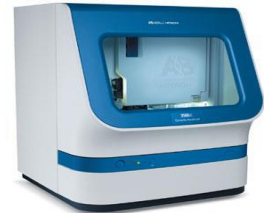


Suraweera N., Duval A., Reperant M., et al. *Gastroenterology*, 2002

Генетическая диагностика синдрома Линча

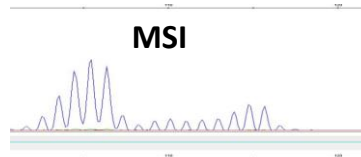


1 Этап – исследование MSI



BAT-26

MSI



MSS



Трактовка результатов:

MSI-H – нестабильно более 1 маркера

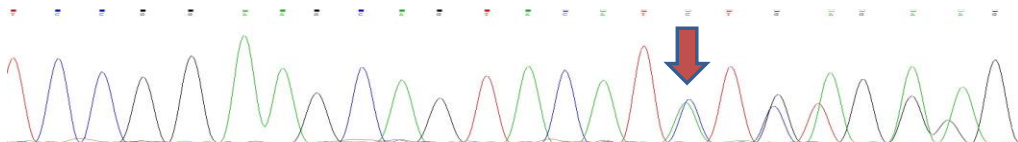
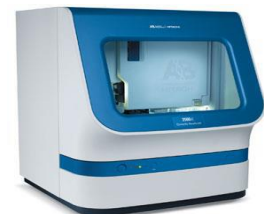
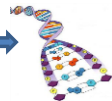
MSI-L – нестабилен 1 маркер

MSS – все маркеры стабильны

Генетическая диагностика синдрома Линча



2 Этап - исследование генов MMR



Сиквенс участка гена *MLH1* у пациента с мутацией p.691delAT (указана стрелкой)

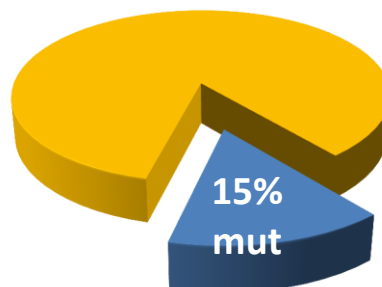
Эффективность критериев



- Амстердамские критерии - 50%
- Рекомендации Бетезда - от 10 до 20%



Амстердамские критерии



Рекомендации Бетезда

Vasen H., Möslein G., Alonso A. et al. *J Med Genet*, 2007

Данные ГНЦК им. А.Н. Рыжих



Пациент (без отягощенного семейного анамнеза)

Октябрь 2011 года (25 лет) – по поводу рака проксимальной трети сигмовидной кишки T4N0M0 выполнена левосторонняя гемиколэктомия

Декабрь 2011 – май 2012 года - 5 курсов адъювантной химиотерапии по схемеXELOX

Декабрь 2012 года (26 лет) - рак прямой кишки на 13см T2N0M0

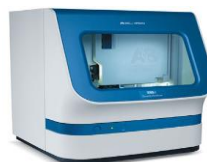
Вопрос об объеме операции



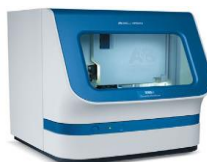
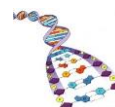
К сожалению не все органы
можно удалить полностью,
чаще приходится фрагментарно



ДНК-диагностика синдрома Линча



1. MSI-H (5/5 маркеров)



2. Исследование генов MMR

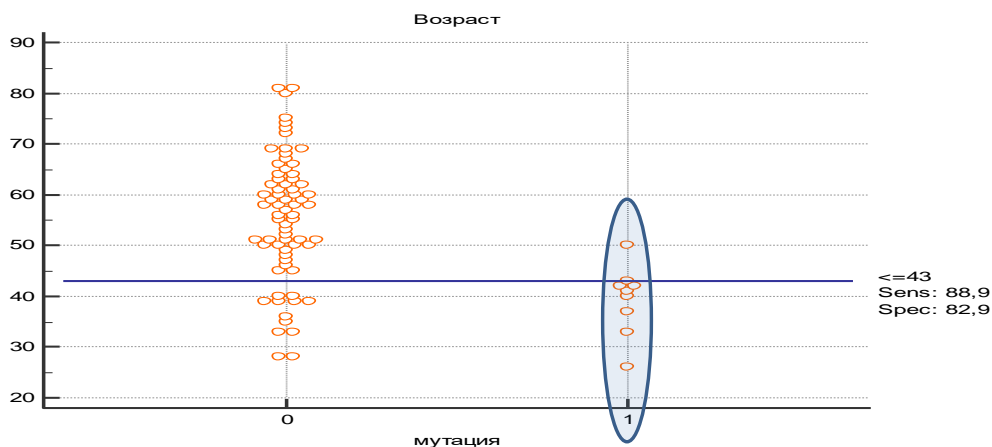
Мутация с.1846_1848del в гене *MLH1*

Объем оперативного вмешательства



- **Диагноз: Синдром Линча. Первично-множественный метакронный рак прямой кишки на 13 см от ануса T2N0M0.** Состояние после левосторонней гемиколэктомии с внутрибрюшной химиотерапией митомицином С по поводу местно-распространенного рака проксимальной трети сигмовидной кишки T4N0M0 в октябре 2011 года. Состояние после 5 курсов адъювантной химиотерапии по схеме XELOX в декабре 2011 – мае 2012 года
- **Колпроктэктомия с формированием илеостомы по Бруку**

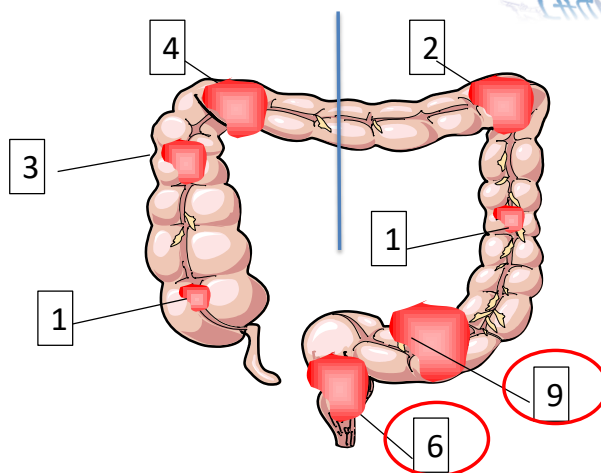
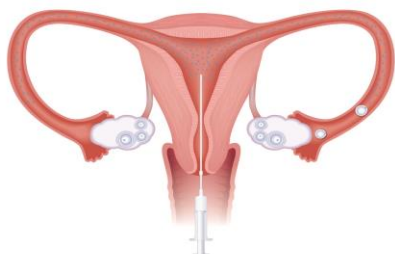
Критерии отбора российских пациентов



Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Шубин В.П. и др. РЖГГК, 2014

Клинические особенности пациентов

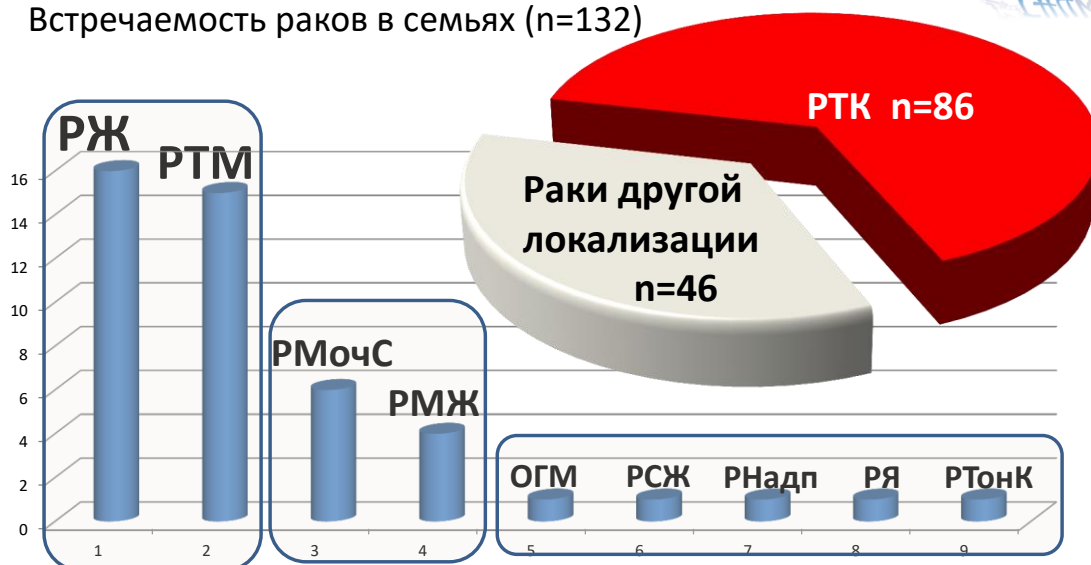
6 случаев первого рака
эндометрия



23 случая первого РТК + 5 случаев
(после рака эндометрия)

Клинические особенности пациентов

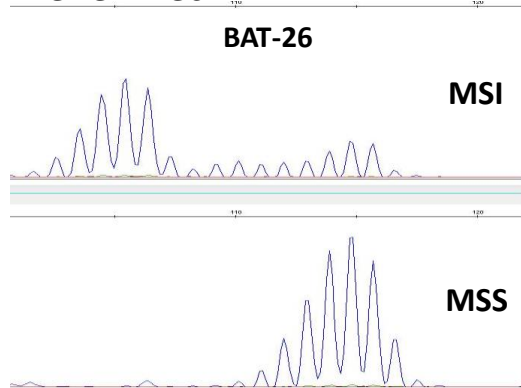
Встречаемость раков в семьях (n=132)



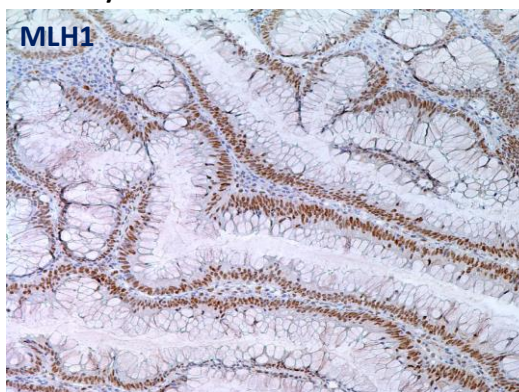
Методы диагностики МСН



Генетический



Иммуногистохимический



Чувствительность и специфичность методов МСН и ИГХ при синдроме Линча



МСН

Чувствительность (мутация в *MLH1/MSH2*) – **80%-91%**

Чувствительность (мутации в *MSH6/PMS2*) – **55%-77%**

Специфичность – **90%**

ИГХ

Чувствительность – **83%**

Специфичность – **89%**

Berg A., Armstrong K., Botkin J. et al. Genet Med, 2009

Чувствительность методов ИГХ и МСН



Случаи КРР	Исследованы гены MMR	Мутации найдены	ИГХ	MSI-H
68	MLH1, MSH2	6	5/6	5/6
257	MLH1, MSH2	5	5/5	5/5
37	MLH1, MSH2	4	4/4	3/4
1119	MLH1, MSH2	230	216/230	230/230
1066	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	23	21/23	21/23
1222	MLH1, MSH2	11	11/11	10/11
131	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	18	18/18	17/18
870	MLH1, MSH2, MSH6	38	25/27	28/30
281	MLH1, MSH2, MSH6	25	23/25	25/25
		360	328/349 (94%)	344/352 (98%)

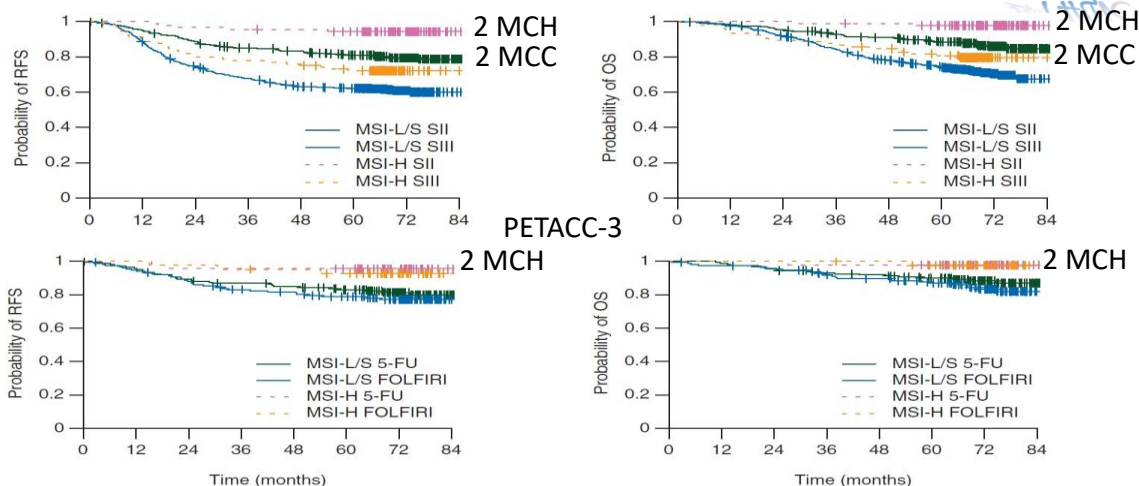
Vasen H., Möslin G., Alonso A. et al. *J Med Genet* 2007

Микросателлитная нестабильность и спорадические опухоли



- 12% всех КРР
- При 2 стадии - 20%, при 3 - 12%, при 4 - 4%
- У половины больных старше 90 лет
- **Решение вопроса о назначении адъювантной терапии у пациентов со 2 стадией КРР**
- **Прогноз заболевания благоприятный**
- **Зависимость прогноза от мутации в гене BRAF??!!**

Адьювантная химиотерапия при опухолях с МСН



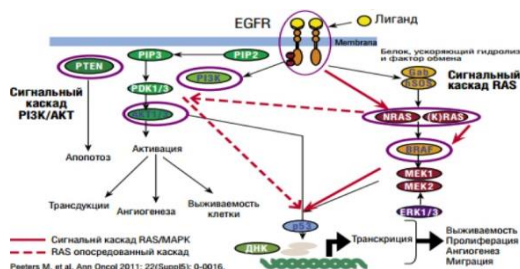
Пациентам со второй стадией опухоли с МСН не рекомендована адьювантная ХТ

Klingbiel D., Saridaki Z., Roth A. et al. *Annals of Oncology*, 2015

B-type Raf kinase (BRAF)



- Частота мутации V600E при КРП – 10-15%
- Прогноз плохой
- Встречается у пациентов в возрасте после 70 лет
- Мутация V600E в 40-50% спорадических МСН-опухолей

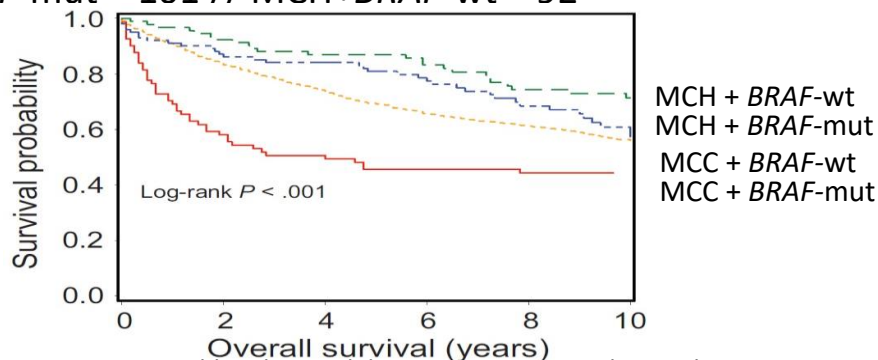


Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004

МСН и ген *BRAF*



- 1253 образца
- 182 пациента с мутацией в гене *BRAF* (14,5%)
- 193 пациента с МСН-опухолями (15,4%)
- МСН+*BRAF*-mut – 101 // МСН+*BRAF*-wt – 92

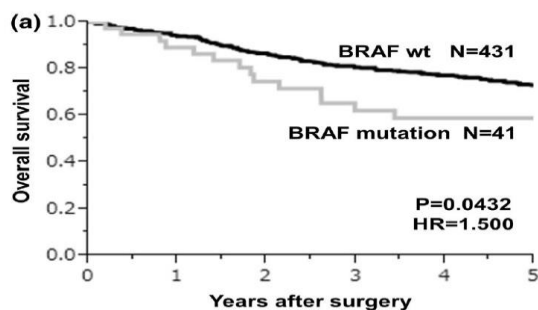
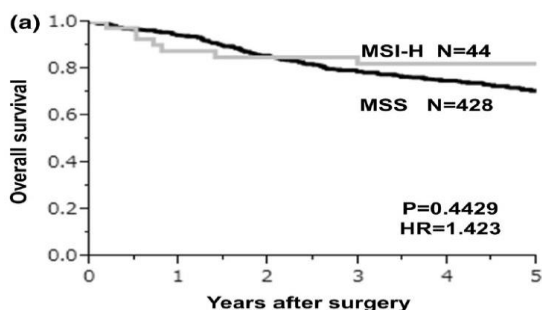


Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y. et al. *J Natl Cancer Inst*, 2013

МСН и ген *BRAF*

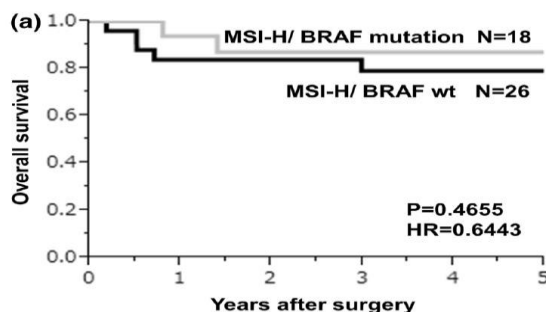
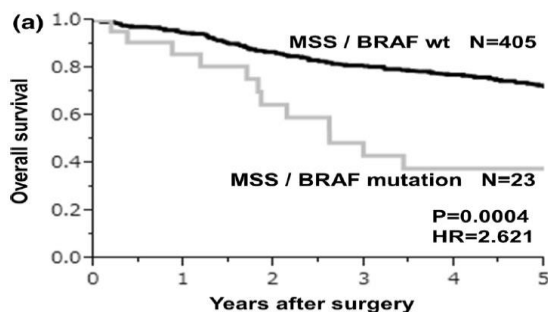


- 472 пациента
- 41 пациент с мутацией в гене *BRAF* (8,7%)
- 44 пациента с МСН-опухолями (9,3%)
- МСН+*BRAF*-mut – 18 // МСН+*BRAF*-wt – 26



Nakaji Y., Oki E., Nakanishi R. et al. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016

МСН и ген *BRAF*



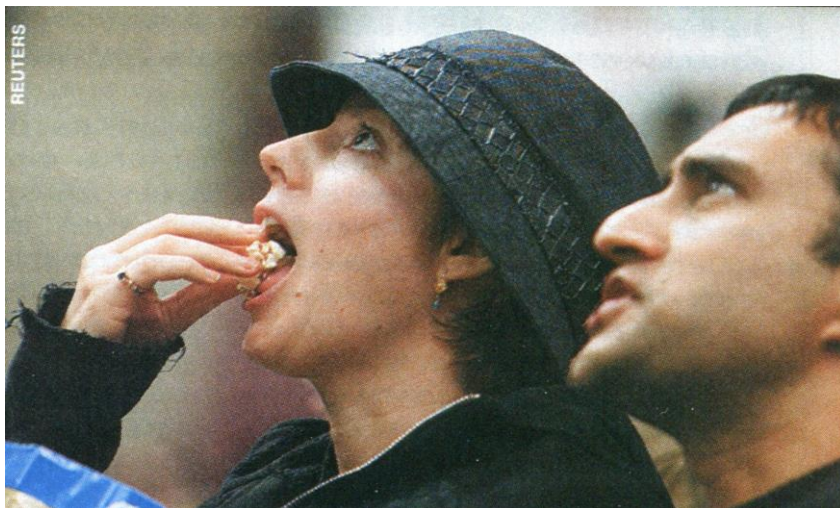
Nakaji Y., Oki E., Nakanishi R. et al. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016

Заключение



- Исследование МСН у молодых (до 45 лет) пациентов или у больных с отягощенным семейным анамнезом для выявления синдрома Линча
- Решение о целесообразности назначения химиотерапии пациентам со второй стадией РТК
- Прогноз заболевания у пациентов старше 60 лет с мутацией в гене *BRAF*

Спасибо за внимание



Генетика МСН это так интересно!