

ФГБУ "ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих"
Минздрава России



Наследственные формы колоректального рака

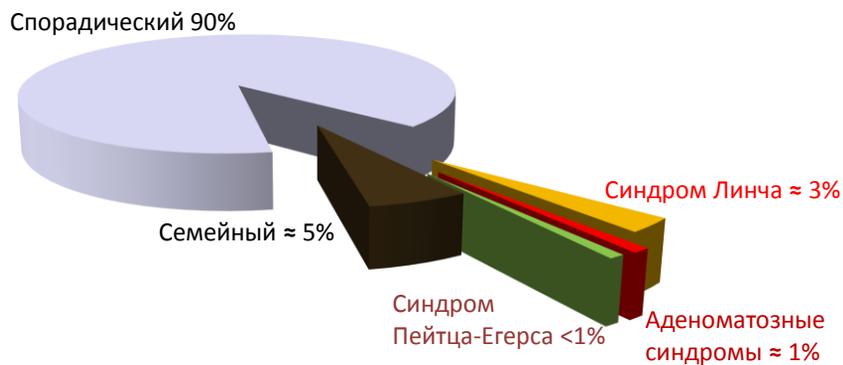
Цуканов А.С.

Москва 2017

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК



- в России – 61874 новых случаев РТК (2014 г.)
- 5 – 10% случаев – наследственная предрасположенность



Каприн А.Д., Старинский В.В. МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2015

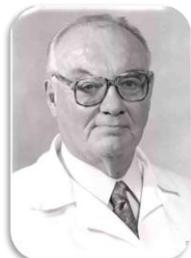
Kastrinos F, Syngal S. Cancer J., 2011

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»

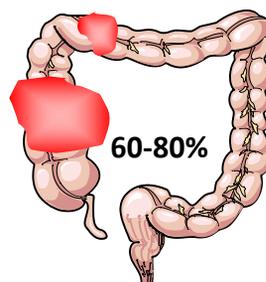
Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак)



Причина - наследственные мутации генов:

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

Встречаемость мутаций - 1:500 - 1:1000 человек



Амстердамские критерии



Амстердамские критерии I (1991 г.):

Возраст до 50 лет

Три или более пораженных родственников

Заболевание в нескольких поколениях

САТК должен быть исключен

Амстердамские критерии II (1999 г.):

дополнительный критерий о раках внекишечной локализации



Рекомендации Бетезда (1996, 2004г.)



Амстердамские критерии

+

Необходимость исследования
микросателлитной нестабильности



Микросателлитная нестабильность (MSI)



Микросателлиты – участки ДНК, состоящие из многократно повторяющегося элемента

----TGAGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTAGCT --- (13 СТ)

----TGCTAAAAAAAAAAAAAAAAATGCGT --- (15 А)



----TGCTAAAAAAAAATGCGT--- (8 А)

Опухолевая ткань

MSI

Спорадический РТК – 15%

Синдром Линча - 98%

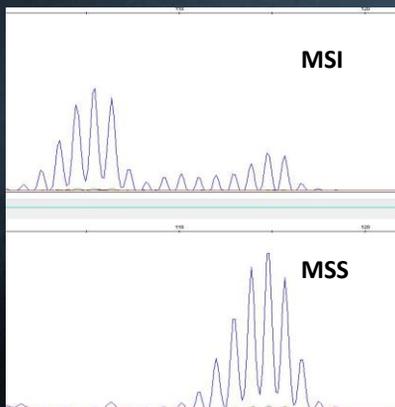


Диагностика синдрома Линча



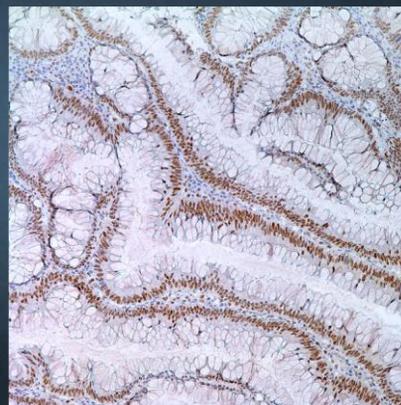
1 Этап - поиск MSI

5 микросателлитных маркеров



Чувствительность метода – 100%

4 моноклональных антитела: MLH1



Чувствительность метода – 94%

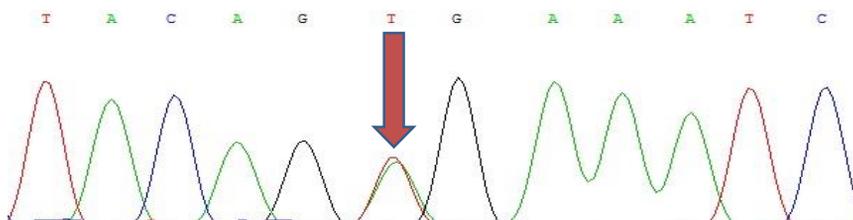
Vasen HF, Möslin G, Alonso A et al. *J Med Genet* 2007

Диагностика синдрома Линча



2 этап

Исследование генов MMR



Риск развития колоректального рака



Мутация генов
MLH1/MSH2

74%

Мутация генов
MSH6/PMS2

20%

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

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

Лечение колоректального рака



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

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

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 схеме XELOX

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



ABI PRISM 3500
Life Technologies

1. MSI-H (5/5 маркеров)



ABI PRISM 3500
Life Technologies

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**

Оригинальные критерии отбора пациентов с синдромом Линча



- *У всех пациентов с РТК, который развился в возрасте до 43 лет, необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. Чувствительность - 88,9%, специфичность - 82,9% (p<0,0001)*
- *У всех пациентов с РТК, в чьих семьях встретилось еще 2 или более родственника со злокачественными новообразованиями необходимо выполнение молекулярно-генетического исследования. Чувствительность - 100%, специфичность - 64,7% (p<0,0001)*
- *В качестве первого этапа молекулярно-генетического исследования, направленного на поиск пациентов с синдромом Линча, необходимо выполнять анализ микросателлитной нестабильности в образце опухоли больного, а поиск мутаций в генах MMR осуществлять только в случае ее обнаружения*

Сравнение показателей чувствительности разных критериев



Амстердам II

Bethesda

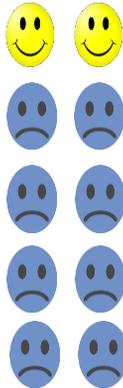
Возраст до 43 лет 3 случая рака

Чувствительность
22%

Чувствительность
82%

Чувствительность
89%

Чувствительность
100%



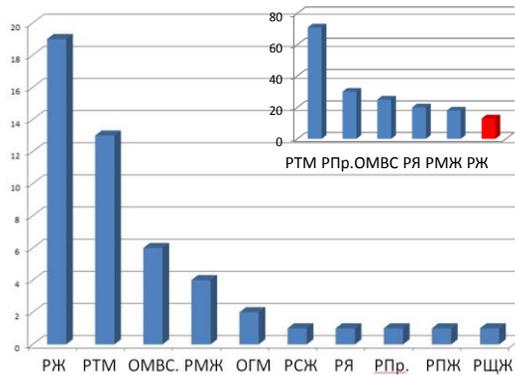
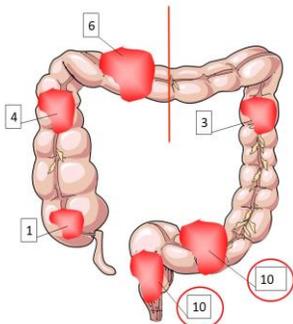
Green R, Parfrey P, Woods M, Younghusband H.
J Natl Cancer Inst. 2009

Онкологические заболевания в семьях пациентов с синдромом Линча (N=37)



В 37 семьях встретилось 170 случаев злокачественных новообразований (в среднем более 4 случаев рака на семью)

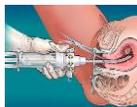
Из них колоректальный рак – 71,2% (121/170)



Клинический мониторинг носителей мутации в генах системы MMR



1. У всех носителей мутации, обуславливающей синдром Линча, рекомендуется проведение ежегодной колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии, начиная с возраста 22 и 27 лет, соответственно. Всем женщинам показано ежегодное выполнение УЗИ матки с придатками и молочных желез, начиная с возраста 27 и 30 лет, соответственно
2. Носителям мутации в гене **MSH2** рекомендовано проведение ежегодного обследования органов мочевыделительной системы и выполнение цитологического анализа мочи, начиная с возраста 32 лет
3. Носителям мутации в гене **PMS1** показано ежегодное обследование щитовидной железы, начиная с возраста 40 лет
4. Носителям мутации в гене **MLH1** - ежегодное выполнение МРТ головы, начиная с 22 лет, если в семье встретился хотя бы один случай опухоли головного мозга



Аденоматозные полипозные синдромы



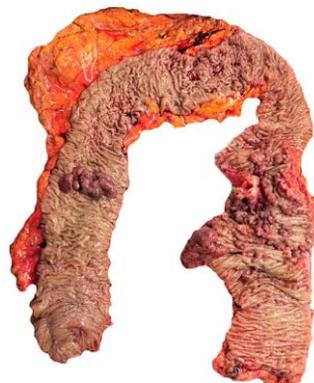
- Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) встречается примерно у 1 из 5000-10000 новорожденных
- Выделяют классическую, тяжелую и ослабленную формы САТК
- *MYH (MutYH)* - ассоциированный полипоз



Классическая и тяжелая формы полипоза



- Классическая форма > 100 полипов
- Тяжелая форма > 1000 полипов
- Средний возраст развития колоректального рака при классической форме - 30 - 42, при тяжелой – до 30 лет
- Количество пораженных родственников в основном 2 и более
- От 50 до 70% случаев - мутации гена *APC*

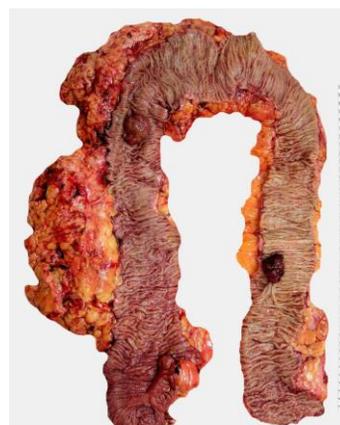


ГНЦК им. А.Н. Рыжих

Ослабленная форма аденоматозного полипоза



- Менее 100 аденоматозных полипов
- Малигнизация полипов в возрасте после 48 лет
- Небольшое количество пораженных родственников
- Часть случаев заболевания связана с наследственными мутациями в гене *MUTYH (MutYH)*



ГНЦК им. А.Н. Рыжих

Риск развития раков разной локализации



Локализация	Общепопуляционный риск, %	Риск при САТК, %
Двенадцатиперстная кишка	<1	3-12
Щитовидная жел.	1,1	1-2
Печень (гепатобластома в первые 5 лет жизни)	<1	1-2
Головной мозг	<1	1-2
Поджелудочная жел.	1,5	1,7

Syngal S., Brand R., Church J. et al. AJG 2015

ГНЦК им. А.Н. Рыжих

Клинический мониторинг и лечение при классической и тяжелой формах САТК



Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	10-12 лет	1 раз в 1-2 года
УЗИ щитовидной железы, ЭГДС	20-25 лет	Каждые 1-2 года
УЗИ печени, уровень АФП	6 месяцев	Ежегодно до 5 лет

Лечение - колпроктэктомия

Kastrinos F., Syngal S. Cancer J 2011

ГНЦК им. А.Н. Рыжих

Клинический мониторинг и лечение при ослабленной форме САТК и МАП



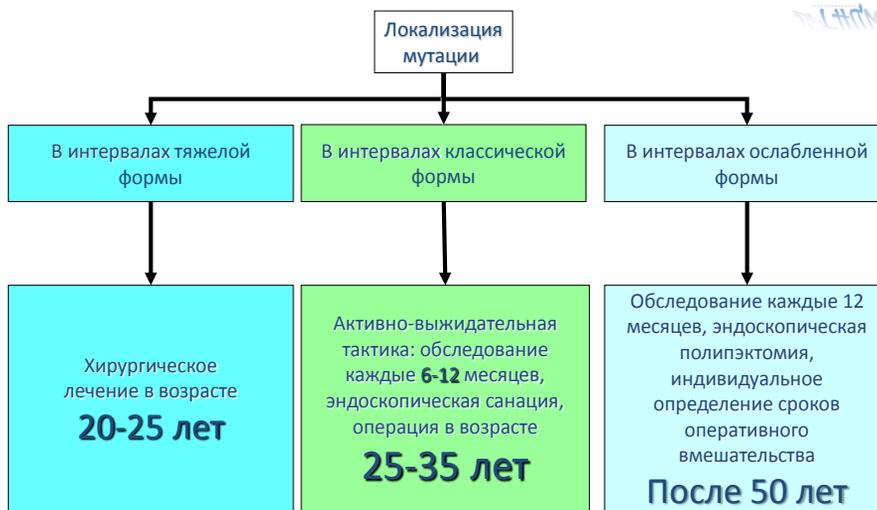
Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	20-25 лет	Ежегодно
УЗИ щитовидной железы, ЭГДС	20-25 лет	Каждые 1-3 года

Эндоскопическое удаление единичных полипов, проведение операции - в более позднем возрасте, чем при классическом и тяжелом вариантах САТК

Kastrinos F., Syngal S. Cancer J 2011

ГНЦК им. А.Н. Рыжих

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ



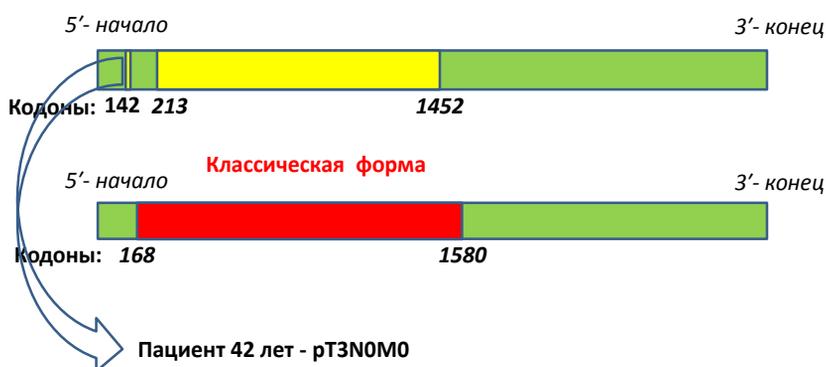
Сачков И.Ю. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук ФГБУ "Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих», 2006

Частота и локализация мутаций в гене APC у пациентов с наличием более 100 аденоматозных полипов (N=108)

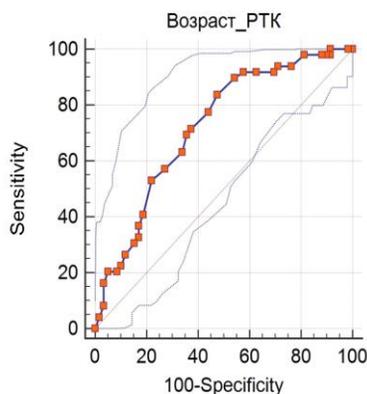


Частота мутаций в гене APC – 72% (78/108)

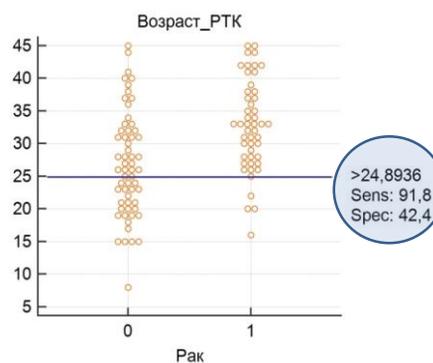
Расположение мутаций: кодоны 142 и 213 - 1452



Определение возраста выполнения операции у пациентов с наличием более 100 полипов в ТК



ROC-кривая, демонстрирующая возраст выявления РТК у пациентов с наличием более 100 аденоматозных полипов



Точечный график, демонстрирующий возраст пациента, в котором целесообразно выполнение хирургического вмешательства

Чувствительность критерия возраста до 25 лет - 91,8%, специфичность – 42,4%, (площадь под ROC-кривой 0,722, $p < 0,0001$)

УСТАНОВЛЕНИЕ ЗАВИМОСТИ РИСКА ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЯ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЕ СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗА



Целесообразно выполнение хирургического удаления толстой кишки у пациентов с классической формой аденоматозного полипоза в возрасте **до 25 лет**, что позволит снизить частоту развития злокачественных новообразований **в 10 раз** (чувствительность - 91,8%, специфичность – 42,4%, площадь под ROC-кривой - 0,72; $p < 0,0001$)

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА АДЕНОМАТОЗНЫХ ПОЛИПОВ ОТ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ APC/MYH ПРИ ОСЛАБЛЕННОЙ ФОРМЕ САТК



Гены *APC* и *MYH* исследованы у 66 пациентов
Количество полипов: 4-100
Средний возраст больных – 58,7 лет (46-74)



МУТАЦИЙ НЕТ $P < 0,0001$



8 мутаций в гене *MutYH*
4 мутации в гене *APC*

Нижняя граница ослабленной формы – 20 полипов!!

Врач... Пациент...



- ❖ РТК до 45 лет
- ❖ > 20 аденоматозных полипов
- ❖ *Отягощенный семейный анамнез*

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ!!!



Решение вопросов:

Объем операции

Послеоперационный мониторинг

Обследование родственников



Родственники...

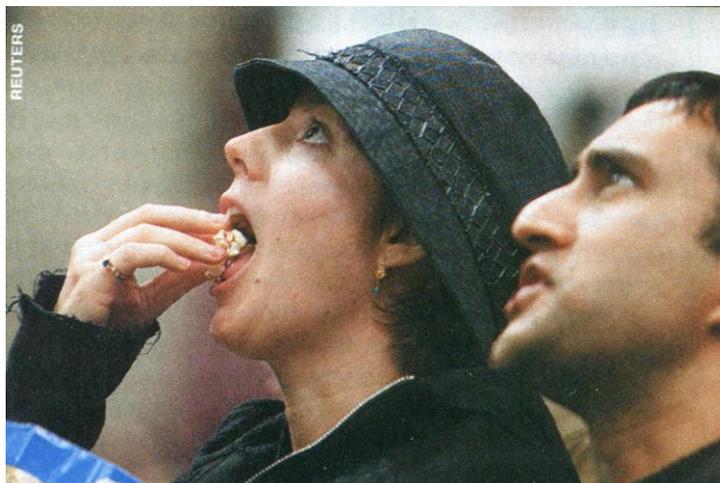


Мутация есть - пожизненный
клинический мониторинг!!

Мутации нет –
общепопуляционный риск!!



Спасибо за внимание



«Онкогенетика это так интересно»