

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




*Наследственные формы колоректального рака*

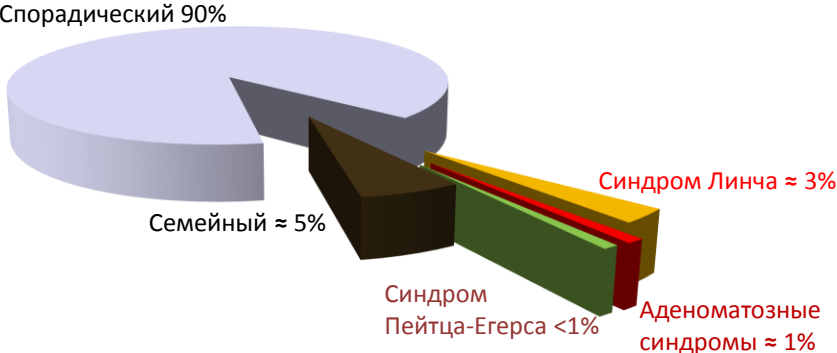
Цуканов А.С.

Москва 2017

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК



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



Тип наследственности	Процент
Спорадический	90%
Семейный	≈ 5%
Синдром Линча	≈ 3%
Синдром Пейтца-Егерса	<1%
Аденоматозные синдромы	≈ 1%

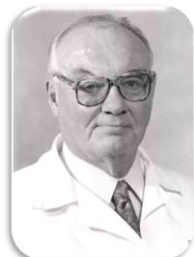
Каприн А.Д., Старинский В.В. МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2015  
Kastrinos F, Syngal S. Cancer J., 2011

## 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»

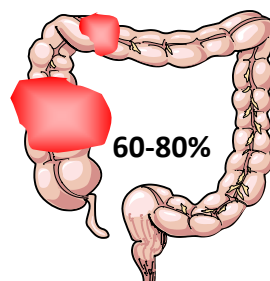
## Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак )



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%

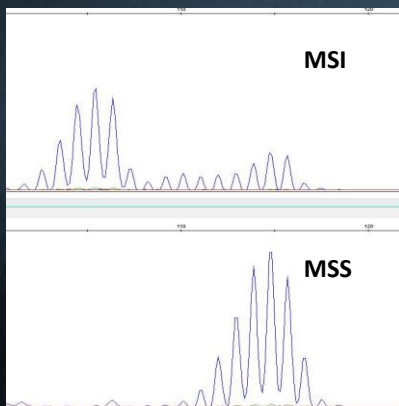


## Диагностика синдрома Линча



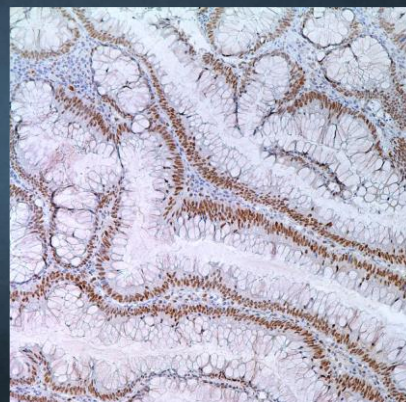
### 1 Этап - поиск MSI

5 микросателлитных маркеров



Чувствительность метода – 100%

4 моноклональных антитела: MLH1



Чувствительность метода – 94%

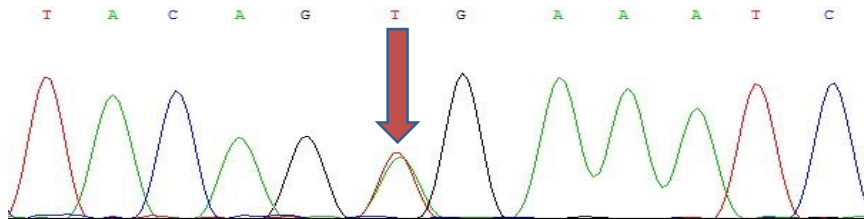
Vasen HF, Möslin G, Alonso A et al. *J Med Genet* 2007

## 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
<b>Желудок</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0,2-13</b>
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

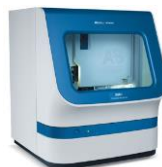
## Вопрос об объеме операции



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%



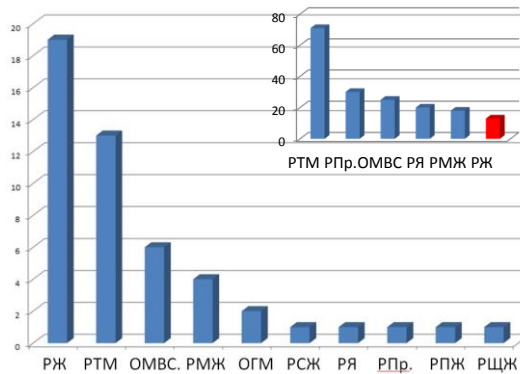
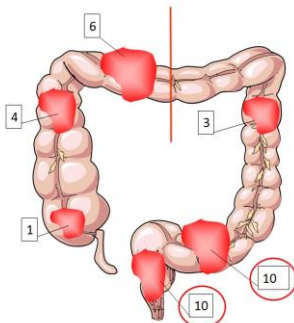
Green R, Parfrey P, Woods M, Younghusband H.  
J Natl Cancer Inst. 2009

## 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)

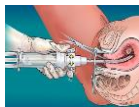
Из них колоректальный рак – 71,2% (121/170)



## Клинический мониторинг носителей мутации в генах системы MMR



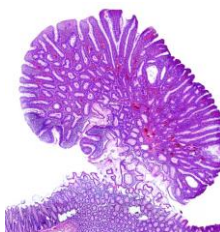
1. У всех носителей мутации, обуславливающей синдром Линча, рекомендуется проведение ежегодной колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии, начиная с возраста 22 и 27 лет, соответственно. Всем женщинам показано ежегодное выполнение УЗИ матки с придатками и молочных желез, начиная с возраста 27 и 30 лет, 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 *MYH (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



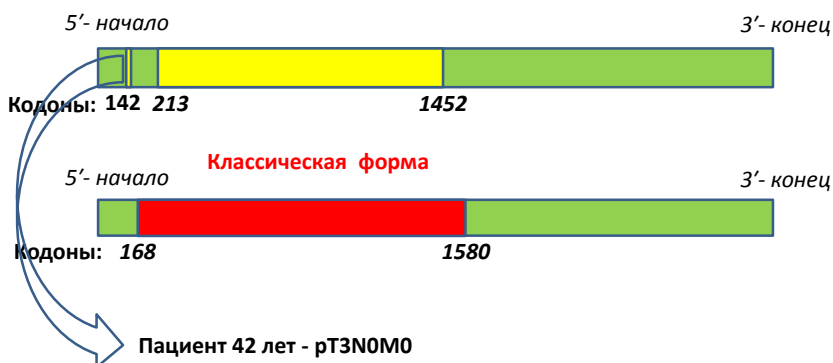
*Сачков И.Ю.* Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук ФГБУ "Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих», 2006

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

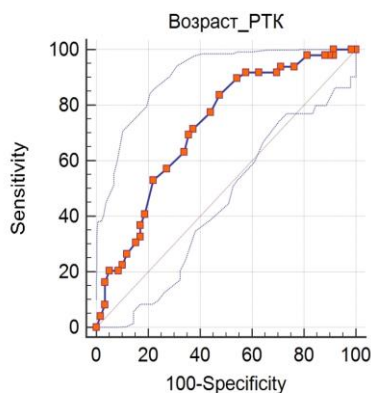


Частота мутаций в гене APC – 72% (78/108)

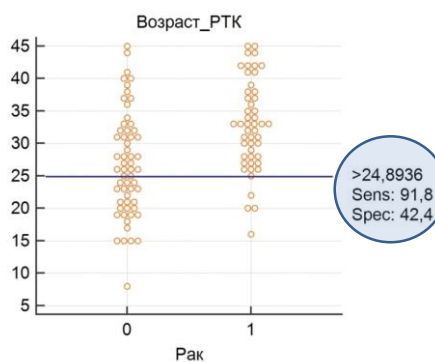
Расположение мутаций: кодоны 142 и 213 - 1452



## 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...

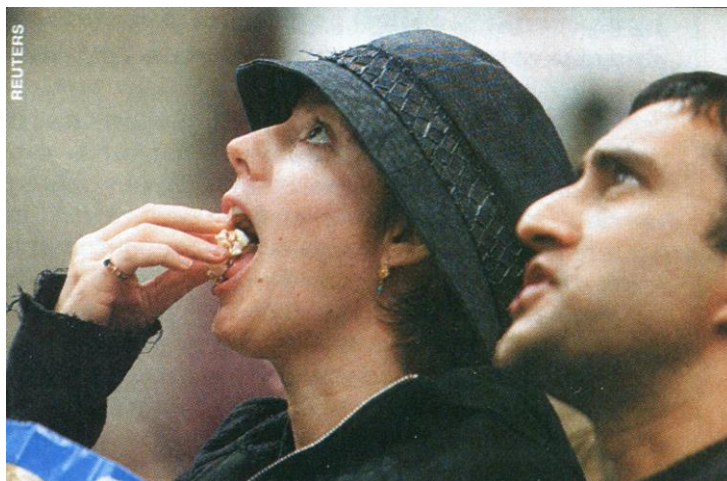


Мутация есть - пожизненный  
клинический мониторинг!!

Мутации нет –  
общепопуляционный риск!!



## Спасибо за внимание



*«Онкогенетика это так интересно»*