



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Наследственные синдромы и колоректальный рак

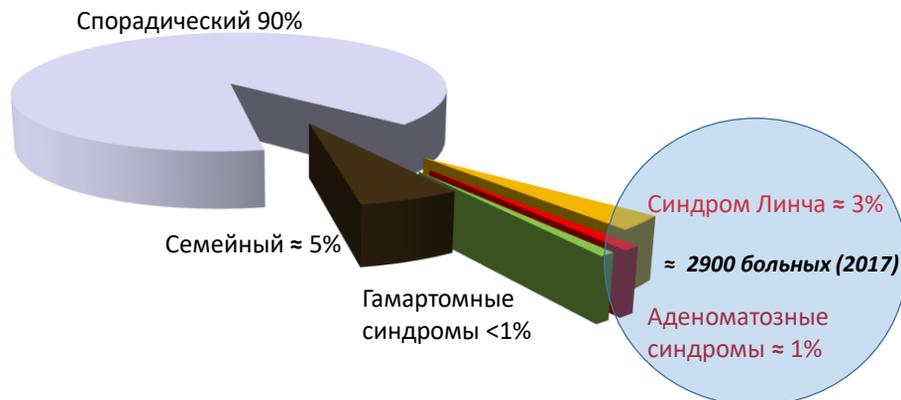
Цуканов Алексей Сергеевич

IV Ежегодный конгресс
Российского общества онкопатологов
19–20 апреля 2019 года



РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ (РТК)

- В России в 2017 г. – 72005 новых случаев
- 5 – 10% случаев – наследственная предрасположенность



Каприн А.Д. и др., 2018
Kastrinos F., Syngal S., 2011

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ



Aldred S. Warthin (1866 – 1931)

1913 г. - «family G»

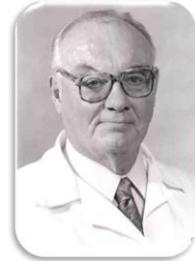
Henry T. Lynch (1928 – н.в.)

1965 г. - «family N»

1985 г. - «Наследственный
неполипозный

колоректальный рак»

2004 г. - «Lynch syndrome»



- При синдроме к 45 годам - около 3 полипов в толстой кишке
- Процесс злокачественной трансформации - около 30 месяцев

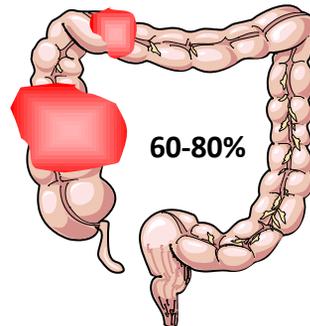
Win A.K. et al., 2013

СИНДРОМ ЛИНЧА

Причина - наследственные мутации генов:

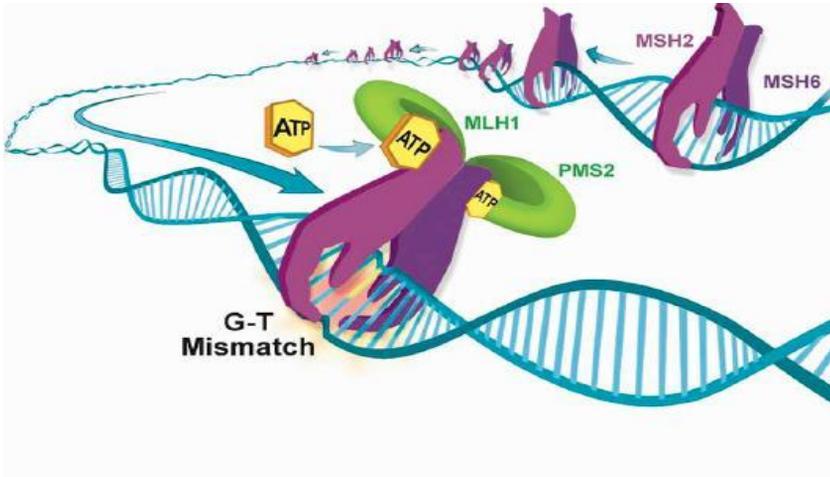
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1, MLH3 и др.

Встречаемость мутаций - 1:500 - 1:1000 человек



Giardiello F. et al., 2014

МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК



Gruber S., 2006

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ (МСН)



Норма

----- TGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCG -----
 -----TGAGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTAGCT --- (13 CT)



Опухоль

-----TGAGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTAGCT --- (11 CT)

1993 год – обнаружение МСН в опухоли толстой кишки

Thibodeau S., Bren G., and Schaid D. *Science*, 1993

Микросателлитные повторы содержатся в «MSI-target genes», задействованных в канцерогенезе: связанных с восстановлением ДНК, детектирующих повреждение ДНК, участвующих в апоптозе, пролиферации и т.д.

Kim T.M., Laird P.W., Park P.J. *Cell*, 2013



КРИТЕРИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ОТБОРА



Амстердамские критерии I (1991 г.):

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



Чувствительность – 22%,
Специфичность – 98%

Амстердамские критерии II (1999 г.):

+ внекишечные раки



Чувствительность – 82%,
Специфичность – 77%

Рекомендации Бетезда (2004 г.):

Амстердамские критерии
+
микросателлитная
нестабильность

Vasen H.F. et al., 2007

КРИТЕРИИ ЦЕНТРА КОЛОПРОКТОЛОГИИ ДЛЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ



Колоректальный рак у пациента в возрасте до 43 лет

Чувствительность – 88,9%, Специфичность - 82,9%

Наряду с колоректальным раком еще 2 или более случаев рака любой локализации у пациента или его кровных родственников

Чувствительность – 100%, Специфичность - 64,7%



Цуканов А.С., 2017

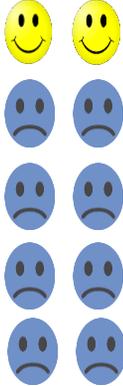
СРАВНЕНИЕ РАЗНЫХ КРИТЕРИЕВ ОТБОРА



Amsterdam II

Bethesda

Sensitivity
22%



Sensitivity
82%



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

Возраст ≤ 43

3 случая рака

Sensitivity
89%

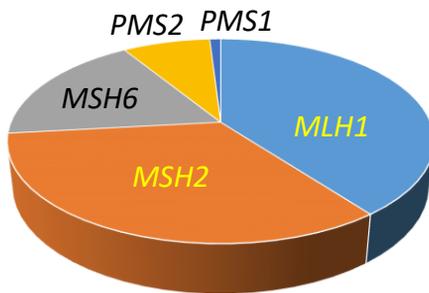


Sensitivity
100%



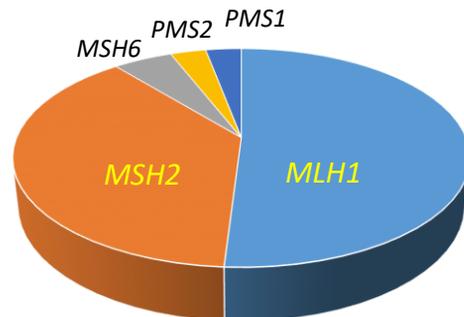
Tsukanov A.S., Shelygin Yu. A., Achkasov S.I. et al.
RIGGC 2014, №2

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК



ЕВРОПА И США

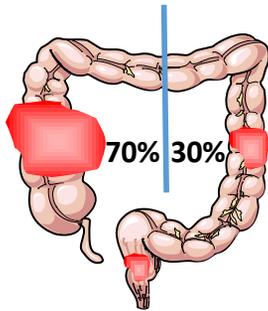
Peltomäki P., 2016



РОССИЯ

Цуканов А.С., 2017

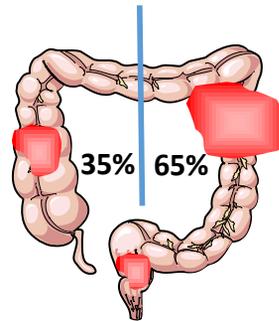
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВОГО РАКА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ



ЕВРОПА И США

Прямая кишка - 3 - 10%

Lynch H. et al., 1993



РОССИЯ

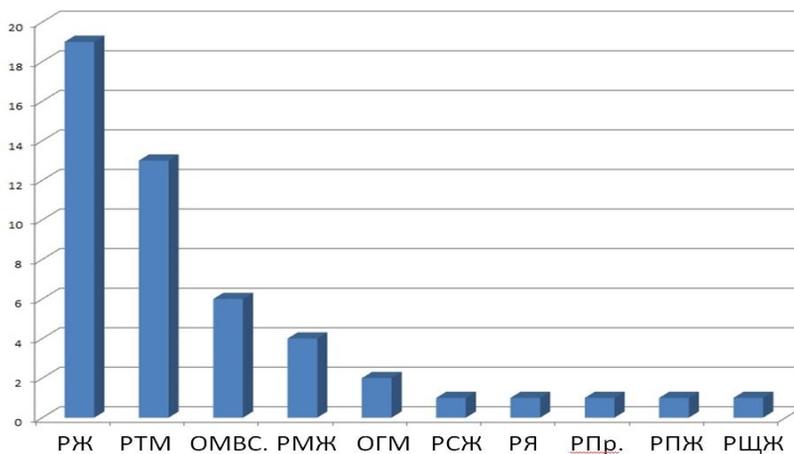
Прямая кишка - 23%

Цуканов А.С., 2017

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Злокачественных новообразований - 228

Колоректальный рак – 163 (71,2%)



Цуканов А.С., Шельгин Ю.А. и др. 2017

АЛГОРИТМ ЕЖЕГОДНОГО МОНИТОРИНГА НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ



Мутация в любом гене:

Колоноскопия с 22 лет

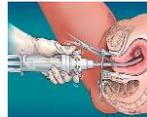
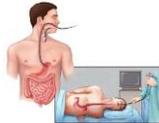
Гастроскопия с 27 лет

Женщинам - УЗИ матки с придатками с 27 лет

MSH2 - обследование органов мочевыделительной системы и выполнение цитологического анализа мочи с 32 лет

PMS1 - УЗИ щитовидной железы с 40 лет

MLH1 - МРТ головы с 22 лет, если в семье встретился хотя бы один случай опухоли головного мозга



ОБЪЕМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СИНДРОМЕ ЛИНЧА



Локализация в ободочной кишке – колэктомия

Локализация в прямой кишке - колпроктэктомия

Развитие метакронного рака в течение 5 лет – 46%

Возрастает частота метастазирования

Giardiello F. et al., 2014

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Классическая форма > 100 полипов

Тяжелая форма > 1000 полипов

Возраст заболевания: 10 - 35 лет

Риск развития рака – 100% (развивается к 35-45 годам)

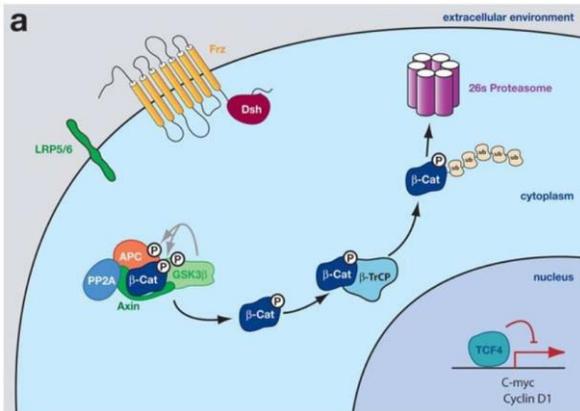
От 50 до 70% случаев - мутации гена **APC**

Встречаемость мутаций - 1:6850 – 1:31250 европейцев

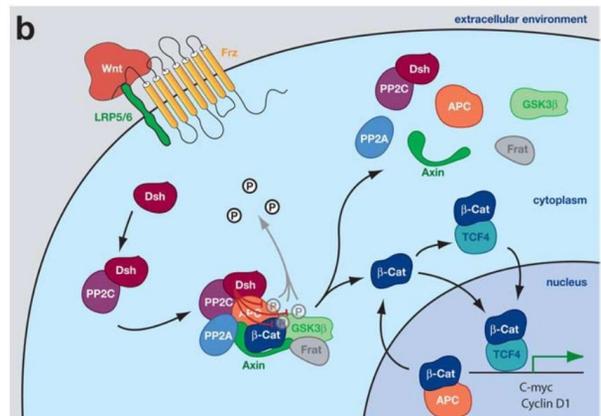


Scheuner M. et al., 2010

ФУНКЦИИ ГЕНА APC



APC принимает участие в:
межклеточной адгезии,
регуляции клеточной миграции,
негативной регуляции Wnt-пути



Näthke I., 2004

РИСК ПОРАЖЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ ПРИ САТК



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, Поджелудочная жел.	1	1-2

Syngal S. et al. , 2015

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАХ САТК

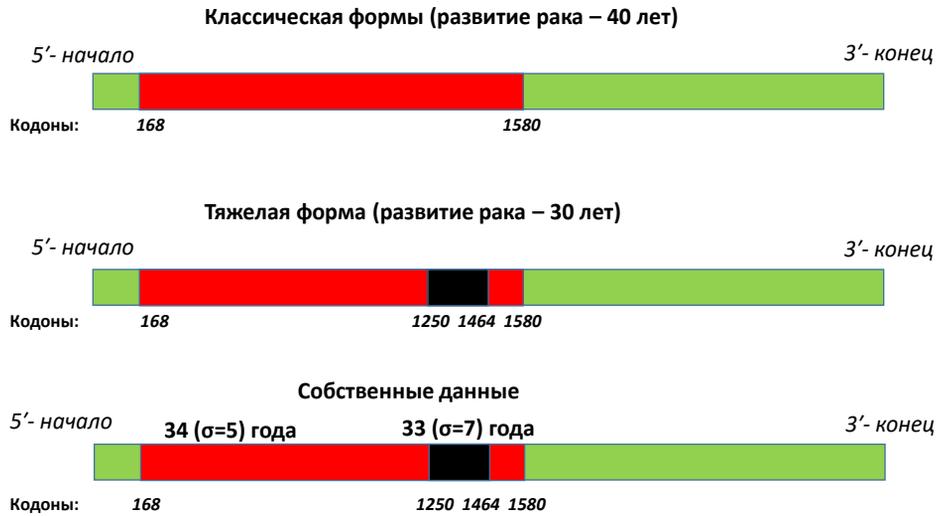


Обследование	Возраст первого обследования	Временной интервал
Колоноскопия	10-12 лет	1 раз в 1-2 года
УЗИ щитовидной железы, ЭГДС	20-25 лет	Каждые 1-2 года
УЗИ печени, уровень АФП	6 месяцев	Ежегодно до 5 лет

Лечение - колпроктэктомия

Kastrinos F., Syngal S. Cancer J 2011

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МУТАЦИИ В APC

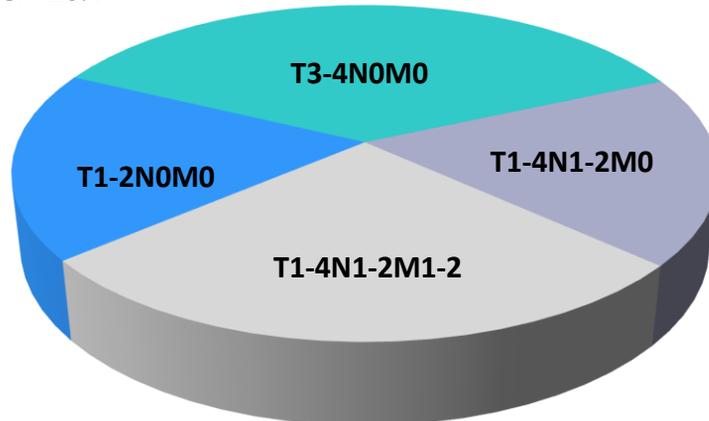


*Nieuwenhuis M., Vasen H., 2007
Tsukanov A., Shelygin Yu. et al., 2017*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ НА МОМЕНТ ОПЕРАЦИИ

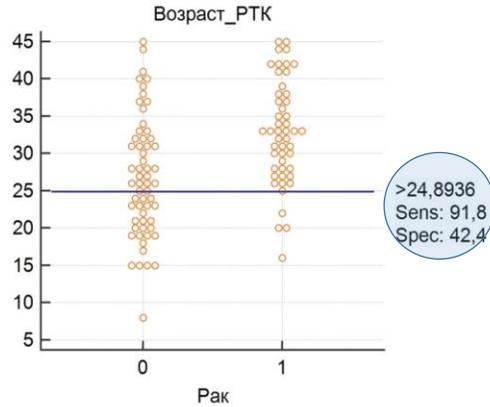
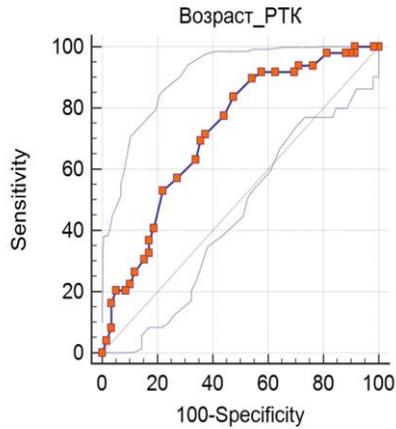


РТК – 46 %
Метастазы - 28%



Цуканов А.С., 2017

ПРЕДЕЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТОВ САТК ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА - 25 ЛЕТ



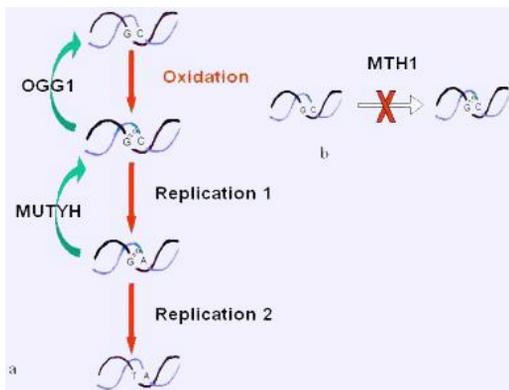
Чувствительность - 91,8%, специфичность – 42,4%
(площадь под ROC-кривой 0,722, $p < 0,0001$)

Цуканов А.С., 2017

MUTYH-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПОЛИПОЗ



В 2002 г. Al-Tassan N. и соавторы впервые описали наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH* у пациентов с аденоматозными полипами толстой кишки



Частые варианты при синдроме:
p.Y179C и **p.G396D** - 80% случаев
заболевания у европейцев.
Возможен быстрый скрининг

Al-Tassan N. et al., 2002
Leoz M. et al., 2015

ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ МАР



В белом свете

В узком спектре света



Гиперпластический полип



Зубчатая аденома



Аденоматозный полип

- наличие от 10 до нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке (среднее значение 50 полипов)
- стелющиеся зубчатые аденомы
- гиперпластические полипы

Guarinos C. et al., 2014
Boparai K.S. et al., 2008

РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ



- полипы желудка – 11%
- рак двенадцатиперстной кишки – 4%
- рак щитовидной железы – 1%
- рак сальных желез - 1%

возраст
51-61 год

- рак яичников
- рак мочевого пузыря,
- рак кожи (сальных желез)
- рак молочной железы

частота в 2 раза выше, чем в общей
популяции и в сравнении с САТК

Vogt S. et al., 2009

Leoz M. et al., 2015

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ



Возраст первого обследования	Обследование	Временной интервал
25-30 лет	ЭГДС	Каждые 1-3 года
25-30 лет	УЗИ щитовидной железы	Каждые 1-3 года
20-25 лет	Колоноскопия	Каждые 1-3 года

Лечение – от удаления полипов до хирургической операции

Kastrinos F., Syngal S., 2017

ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ



Показания к радикальному хирургическому лечению

абсолютные

- РТК
- подозрения на РТК



относительные

- наличие нескольких полипов более 6 мм в диаметре
- наличие тяжелой дисплазии в полипе
- невозможность эндоскопического удаления полипов из толстой кишки ввиду их большого количества и быстрого темпа роста

Syngal S. et al., 2015

ВИДЫ ОПЕРАЦИЙ



- диагноз КРР был установлен у 8 из 10 пациентов (у 3 из них имелось синхронное и метасинхронное поражение)
- средний возраст развития рака составил 50,6 лет

Leite J. et al., 2005

ПАЦИЕНТЫ С МАР В «ГНЦК ИМ. А.Н.РЫЖИХ»



ПАЦИЕНТЫ С МАР В «ГНЦК ИМ. А.Н.РЫЖИХ»



РЕЕСТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РТК (март 2019 г.)



<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	<i>PMS1</i>	<i>APC + MuTYP</i>	<i>Всего</i>
31	25	2	1	1	167	227

Вызвано родственников - 95

Выявлено мутаций - 48

Обнаружен рак - 12

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- В мире предложены лечебная тактика и мониторинг пациентов, однако не для всех синдромов известны генетические причины
- Российские пациенты характеризуются наличием как клинических, так и генетических особенностей
- В Российской Федерации в настоящий момент не решена проблема диагностики и профилактики наследственного колоректального рака
- Создание Национального Регистра наследственных форм рака толстой кишки в свете новой «Национальной онкологической программы» поможет решить имеющиеся проблемы



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

