

На правах рукописи

СЕМЁНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛИНЧА

14.01.17 — Хирургия

03.02.07 — Генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр РАН, Ю.А. Шельгин)

Научные руководители:

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор

Цуканов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Шаповальянц Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Акуленко Лариса Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы. (директор – доктор медицинских наук, профессор РАН, С.С. Петриков).

Защита диссертации состоится « » сентября 2019 г. В « » на заседании диссертационного совета Д-208.021.01 при ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, на сайте <http://www.gnck.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного ученого совета,
кандидат медицинских наук

Костарев Иван Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Около 3% от всех случаев колоректального рака (КРР) обусловлены наследственными мутациями в генах системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Синдром, в патогенезе которого лежит мутация системы репарации ДНК, был назван в честь американского профессора Генри Линча. В 1966 году он впервые опубликовал родословные двух семей, у кровных родственников которых были диагностированы злокачественные новообразования (ЗНО), преимущественно локализующиеся в толстой кишке.

Синдром Линча (СЛ) характеризуется возникновением ЗНО различной локализации у пациентов молодого возраста.

Гены системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и другие; мутации в которых приводят к возникновению СЛ, были выявлены в конце 20 века.

Из-за дороговизны и сложности генетического исследования возникает необходимость в создании критериев для скрининга пациентов.

Первые критерии для выявления больных с СЛ, включающие клинические характеристики пациента и данные его семейного анамнеза, были сформированы в 1991 году международной группой по изучению наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) в Нидерландах.

Данные критерии стали именовать по городу, в котором проводилась конференция, и номеру редакции – “Амстердам I”. Отличительной чертой критериев была локализация ЗНО исключительно в толстой кишке.

С накоплением опыта было отмечено, что у пациентов с СЛ зачастую выявляются ЗНО внекишечной локализации.

В 1999 году критерии были дополнены пунктом, включающим вышеописанную особенность. После внесения изменений критерии получили название “Амстердам II”.

Риск развития КРР у пациентов с патологией системы MMR достигает 75%.

В 80% случаев первичный КРР у европейцев с СЛ возникает в правых отделах толстой кишки. Кроме того, по сравнению со спорадическими случаями, у носителей СЛ повышен риск возникновения рака эндометрия – 71%, предстательной железы – 30%, мочевыделительной системы – 25%, яичников – 20%, молочной железы – 18%, желудка – 13%, тонкой кишки – 12% и других органов.

Принимая во внимание повышенный риск развития ЗНО различной локализации у пациентов с СЛ, ученые из “US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer” сформулировали правила пожизненного мониторинга, которые включают эндоскопическое обследование толстой кишки, начиная с 20-летнего возраста, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), цитологический анализ мочи, трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), аспирационную биопсию эндометрия и исследование уровня онкомаркера СА-125.

Хирургу необходимо выбрать правильный объем хирургического вмешательства в случае возникновения ЗНО у больного с СЛ, так как имеется высокий риск развития метастатического рака. При развитии КРР у пациентов до 60 лет, по данным “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome”, больному рекомендовано выполнение колэктомии/колпроктэктомии.

Степень разработанности темы

Проблемам диагностики и лечения наследственных форм колоректального рака посвящены труды многих отечественных и зарубежных авторов. Существенный вклад в изучение проблемы внесли Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Акуленко Л.В., Имянитов Е.Н., Цуканов А.С., Lynch Н.Т., Hampel Н, Kastrinos F., Palomaki G. E., Peltomäki P., Vasen Н. F. И др. Однако, синдрому Линча в отечественной литературе уделено крайне мало внимания, а данные иностранных исследований весьма противоречивы. По этой причине в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1 сентября 2014 года по 1 сентября 2017 года было проведено наблюдательное исследование, посвящённое выявлению клинических и генетических особенностей у пациентов с СЛ.

Цель исследования

Оптимизация диагностики, лечения и мониторинга пациентов с синдромом Линча.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности пациентов с синдромом Линча.
2. Изучить генетические особенности пациентов с синдромом Линча.
3. Определить оптимальный объем хирургического вмешательства у пациентов с КРР на фоне синдрома Линча.
4. Разработать оптимальный алгоритм диспансерного наблюдения для пациентов с синдромом Линча.

Научная новизна

Впервые в РФ проведены исследования, направленные на изучение клинических особенностей пациентов с синдромом Линча.

К выявленным клиническим особенностям у больных с СЛ относятся: более ранний возраст развития первичного ЗНО – 38 лет, преимущественная локализация опухоли в левых отделах толстой кишки, высокая частота выявления низкодифференцированных аденокарцином.

Также важно отметить, что в структуре заболеваемости после КРР у пациентов с СЛ следуют ЗНО желудка, тела матки, молочной железы.

По итогам исследования получены данные, которые позволяют рассматривать сегментарную резекцию толстой кишки как полноценный вариант хирургического лечения при условии соблюдения разработанного алгоритма диспансерного наблюдения.

При проведении исследования были впервые описаны мутации:

В гене *MLH1*: с.947delT, с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C.

В гене *MSH2* был впервые описан вариант с.1174A>T (p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX5), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P).

В гене *MSH6* впервые описана нонсенс-мутация с.3577G>T (p.E1193X).

В гене *PMS2* была обнаружена одна наследственная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Этот герминальный вариант также не встретился в базах данных “InSiGHT” и “Human Gene Mutation Database”.

В гене *PMS1* обнаружена истинно патогенная, ранее не описанная мутация с.829C>T (p.R277X).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Благодаря проведённому исследованию, разработан алгоритм отбора пациентов с КРР для проведения генетического исследования с целью диагностики СЛ, создана методика послеоперационного мониторинга больных с СЛ. Данные разработки могут быть приняты для широкого применения в практике поликлинических и стационарных отделений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Пациенты с синдромом Линча имеют клинические и генетические особенности
- 2) Разработана тактика оперативного вмешательства у пациентов с синдромом Линча.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ результатов лечения, применение современных генетических методов диагностики и статистическая обработка данных делают полученные результаты достоверными. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в практику отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы были доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Втором всероссийском симпозиуме молодых учёных (Москва, 21-22 Ноября 2014 г.)

2. VI конференции молодых учёных РМАПО с международным участием (Москва, 23 апреля 2015 г.)
3. The First Meeting of the European Hereditary Tumor Group (EHTG) (Майорка, 12-14 мая 2016 г.)
4. Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы колопроктологии» (Смоленск, 23-24 октября 2014 г.)
5. VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ. (Казань, 16-18 сентября 2014 г.)
6. Международный Объединенный Конгресс Ассоциации Колопроктологов России и первый ESCP/ECCO региональный мастер-класс. (Москва, 16-18 апреля 2015 г.).
7. XII Съезд хирургов России. (Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.)
8. ESCP Dublin 2015. (Дублин, 23-25 сентября 2015 г.)
9. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ. (Минск, 15-17 июня 2016 г.)
10. III Конгресс ОСОК. (Москва, 19 – 21 октября 2016 г.)
11. ESCP Milan 2016. (Милан, 28-30 сентября 2016 г.)
12. The First Meeting of the European Hereditary Tumor Group (EHTG). (Пальма, 12 - 14 Мая 2016 г.)
13. Актуальные вопросы колопроктологии (Воронеж, 26-28 октября 2017 г.)
14. Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ. (Москва 4-7 апреля 2017 г.)

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 5 таблицами. Список литературы содержит 11 отечественных и 99 зарубежных источников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика клинических наблюдений

В период с сентября 2014 г. по сентябрь 2017 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ было проведено одноцентровое обсервационное исследование, целью которого стало улучшение качества диагностики и хирургического лечения пациентов с синдромом Линча в России.

В вышеуказанный период в ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих МЗ РФ у 1130 больных был выявлен рак толстой кишки.

После выявления у пациента колоректального рака больной оценивался на соответствие критериям ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ с целью необходимости проведения генетического исследования на наличие мутации в системе MMR.

Критерии, разработанные в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ [6]:

- КРР у пациента в возрасте до 43 лет
- пациент с опухолью толстой кишки, в семье которого встретились еще два родственника с онкологическими заболеваниями.

Критерии включения в исследование:

- Выявленный рак толстой кишки
- Соответствие критериям ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ

При включении в исследование больной подписывал добровольное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования:

- Отказ пациента от участия в исследовании
- Отказ от выполнения каких-либо диагностических процедур, если при этом отсутствует возможность их замены другими методами в соответствии с протоколом исследования

Критериям соответствовало 110 (9,7%; 110/1130) пациента. У данной группы больных было выполнено исследование образца опухоли на МСН. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) был выявлен у 54

(4,7%; 54/1130) больных. СЛ был обнаружен у 38 (3%; 38/1130) пробандов и 3 их родственников (Рисунок 1).

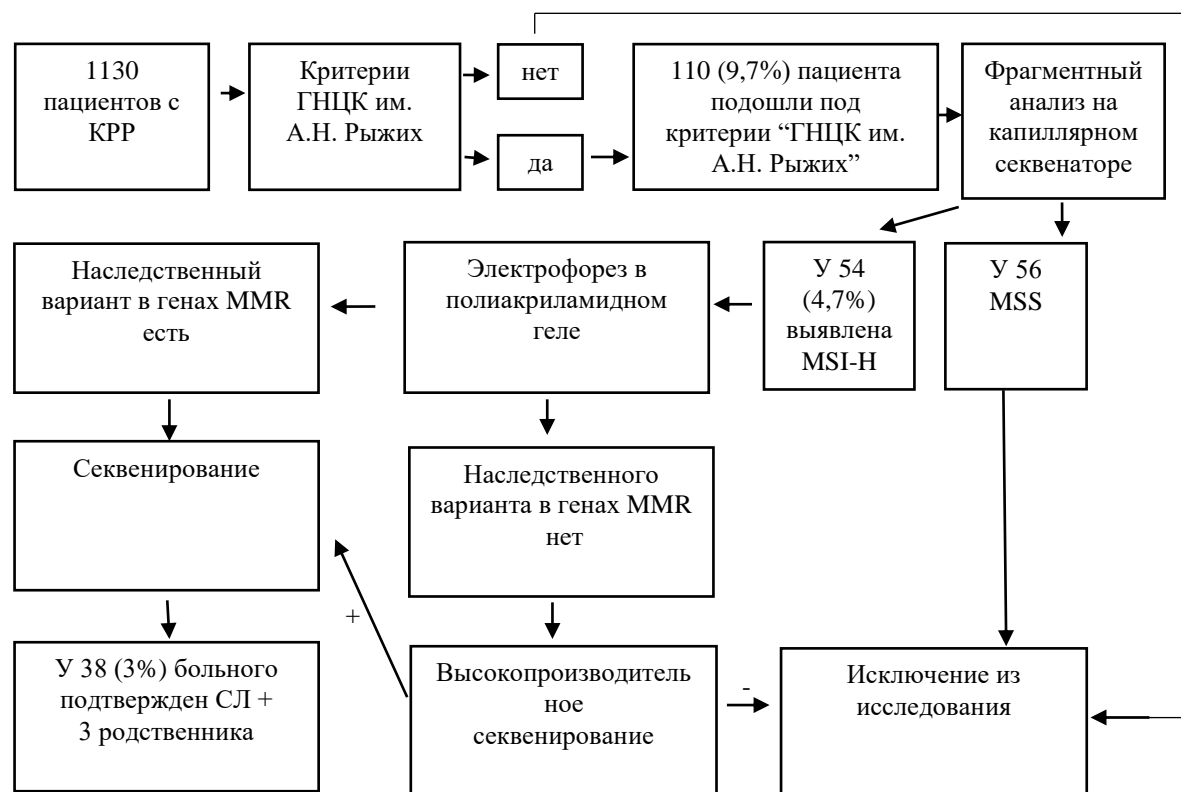


Рисунок 1 – Схема обследования пациента с подозрением на синдром Линча

Таким образом, в исследование был включен 41 пациент с синдромом Линча из 38 семей, диагноз у которого был подтверждён генетически. В этой группе пациентов было 17 (41%) мужчин и 24 (59%) женщины. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4.

Средний возраст возникновения первичного рака у пациентов с СЛ – 38 (24-52) лет.

Возрастные группы указаны по классификации экспертов ВОЗ. Возраст определяли как молодой (25 – 44 лет), средний (45 – 60 лет), пожилой (61-75 лет) и старческий (76 – 90 лет).

Стадирование опухоли производилось в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика первичного колоректального рака у больных с синдромом Линча

Наиболее часто колоректальный рак был выявлен в ободочной кишке – 29 (71%) из 41 наблюдений. У 2 (5%) из 41 пациента был обнаружен рак слепой кишки, у 8 (20%) – восходящей ободочной кишки, у 7 (17%) – поперечной ободочной кишки, у 2 (5%) – нисходящей ободочной кишки и у 10 (24%) – сигмовидной кишки. Рак прямой кишки был диагностирован у 8 (20%) из 41 пациентов. В 4 (9%) из 41 случаях у пациентов возник первично-множественный синхронный рак толстой кишки.

Наиболее часто нами была диагностирована опухоль, значительно прорастающая стенку толстой кишки. Так, степень прорастания опухоли толстой кишки Tis выявлена лишь в 1 (2%), T1 – так же в 1 (2%), T2 – в 7 (17%), T3 – в 13 (32%), T4a - в 19 (47%) из 41 наблюдения.

Поражение регионарных лимфатических узлов, характеризующееся индексом N1a, при первичном колоректальном раке обнаружено в 7 (17%) случаях, а N2a – в 3 (7%) из 41 наблюдения. У остальных 31 (76%) пациентов поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено.

Отдаленные метастазы в печень при первичном раке толстой кишки обнаружены в 3 (7%) случаях из 41.

В 2 (5%) наблюдениях опухоль соответствовала высокодифференцированной (G1), в 16 (39%) – умеренно дифференцированной (G2), в 22 (54%) – низкодифференцированной аденокарциноме (G3) и в 1 (2%) случае был обнаружен недифференцированный рак (G4).

Характеристика метакронного колоректального рака у больных с синдромом Линча

Метакронный рак толстой кишки после первой операции развился у 16 (39%) из 41 пациентов.

Средний возраст возникновения метакронного рака у больных с СЛ составил 51 (33-77) год.

В 13 (81%) из 16 наблюдений метакронная опухоль локализовалась в оставшейся части ободочной кишки, а в 3 (19%) случаях – в прямой кишке.

Степень прорастания метакронной опухоли толстой кишки T2 обнаружена в 6 (38%), T3 – в 7 (44%), T4a – в 3 (18%) из 16 наблюдений.

Поражение лимфатических узлов N1 выявлено у 3 (18%), N2a – у 2 (7%) из 16 пациентов.

Отдаленных метастазов у больных с метакронным раком ободочной кишки выявлено не было.

В 5 (32%) наблюдениях метакронная опухоль толстой кишки соответствовала умеренно дифференцированной (G2), в 10 (62%) – низкодифференцированной (G3), в 1 (6%) – недифференцированной аденокарциноме (G4).

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Линча

Мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2* были диагностированы у 41 больного из 38 семей.

У 19 (50%) из 38 семей мутация системы MMR выявлена в гене *MLH1*, в гене *MSH2* – у 15 (38%), в *MSH6* – у 2 (6%), в гене *PMS1* – в 1 (3%) и в гене *PMS2* – так же в 1 (3%) наблюдении.

Таким образом, наследственные мутации были выявлены в генах *MLH1* и *MSH2* в 88% случаев. По данным литературы в европейской популяции частота патологии в этих двух генах у больных с СЛ так же составляет около 90%, но у большинства европейцев чаще встречаются мутации в гене *MSH2*.

Нами было выявлено 4 мутации сайта сплайсинга, 3 инсерции, 6 делеций, 2 нонсенс-мутации и 4 миссенс-мутации в гене *MLH1*.

Необходимо отметить, что мутации с.947delT и с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C не встретились в базах данных “InSiGHT” и “Human Gene Mutation Database”.

В гене *MSH2* было выявлено 15 наследственных мутаций: 3 делеции, 3 миссенс-мутации, 4 нонсенс-мутаций, 3 мутации сайта сплайсинга и 2 вставки.

Вариант с.1174A>T (p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX5), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P) также были описаны впервые. Частота ранее не описанных мутаций составила 4 (27%) случая из 15.

В гене *MSH6* выявлено 2 мутации, из которых нонсенс-мутация с.3577G>T (p.E1193X) описана впервые, а миссенс-мутация была известна ранее.

В гене *PMS2* была обнаружена одна наследственная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Этот герминальный вариант также не встретился в базах данных “INSIGHT” и “Human Gene Mutation Database”.

В гене *PMS1* обнаружена истинно патогенная, ранее не описанная мутация с.829C>T (p.R277X), ведущая к синтезу укороченного белка.

Учитывая полученные данные, следует начинать исследование системы MMR у пациентов с подозрением на СЛ с гена *MLH1*.

Спектр злокачественных новообразований в семьях пациентов с синдромом Линча

Из 41 пациента с генетически подтверждённым синдромом Линча, включенных в исследование, у 31 (76%) имелись родственники, у которых были ранее диагностированы злокачественные новообразования.

У 10 (14%) пациентов семейный анамнез был не отягощён. Стоит отметить, что при обследовании у 3 (30%) из 10 пациентов обнаружены родственники - носители синдрома Линча. Указанные носители синдрома были старше 45 лет и никогда не подвергались хирургическим вмешательствам. При обследовании у них не было выявлено клинических проявлений заболевания.

Первичный рак правой половины толстой кишки был выявлен в 16 (42%) из 41 случаях, а рак левой половины ободочной и прямой кишок – в 21 (49%) наблюдениях. У 4 (9%) больных возник первично-множественный рак толстой кишки.

Мутация системы репарации ДНК в гене *MLH1* была обнаружена у 22 пациентов. При анализе локализации ЗНО у данной группы больных первый рак в слепой кишке был выявлен в 1 (4%) из 22 наблюдений, в восходящей ободочной – в 6 (28%), в поперечной ободочной – в 4 (18%), в нисходящей ободочной кишке – в 1 (4%), сигмовидной – в 5 (23%) и в прямой кишке – у 3 (14%) больных.

В 2 (9%) случаях у пациентов возник первично-множественный синхронный рак толстой кишки.

В группе больных из 22 пациентов, у которых выявлена мутация в гене *MLH1*, при сборе семейного анамнеза было выявлено 68 (80%) из 85 случаев КРР, 10 (12%) – рака желудка, 3 (4%) – рака тела матки, 2 (2%) – рака молочной железы, 2 (2%) – опухоли головного мозга.

Заболевания в 2 семьях, в которых были диагностированы опухоли головного мозга, нами были отнесены к варианту синдрома Линча – синдрому Тюрко.

У пробандов этих семей обнаружены герминальные мутации, различающиеся по типу и локализации в первичной структуре ДНК гена *MLH1*: нонсенс-мутация с.298С>Т (р.Р100Х) и делеция с.1852_1854del3 (р.Лys618del).

Для одной из этих семей характерно то, что значительное количество родственников погибли в возрасте до 50 лет от первичного злокачественного новообразования, что встречается крайне редко, поскольку при СЛ прогноз течения болезни достаточно благоприятный.

Среди пациентов, включенных в исследование, мутация в гене *MSH2* была выявлена в 15 (36%) из 41 случая.

Рак слепой кишки диагностирован у 1 (6%) из 15 пациентов, восходящей – в 1 (6%), поперечной ободочной – в 2 (13%), нисходящей – в 1 (6%), сигмовидной

– в 4 (28%) и прямой кишке – в 4 (28%) наблюдениях. В 2 (13%) случаях был выявлен первично-множественный синхронный КРР.

У пациентов и их родственников с мутацией в гене *MSH2* встретилось 44 (68%) случая колоректального рака из 65, у 8 (12%) больных выявлен рак тела матки, у 2 (4%) – рак желудка, у 3 (6%) – рак мочеточника, у 2 (4%) – рак мочевого пузыря, по одному случаю рака предстательной железы, кожи, молочной железы, яичников, почки и поджелудочной железы, что составило по 1% в каждой из локализаций.

При анализе локализации ЗНО обращает на себя внимание тот факт, что второе место по частоте встречаемости у больных и их родственников с мутацией в гене *MSH2*, после рака толстой кишки, занимает рак тела матки. ЗНО указанной локализации развился у 8 пациентов из 15 семей.

Важно отметить частое возникновение рака органов мочевыделительной системы у пациентов с мутациями в гене *MSH2*: 1 случай рака почки, 3 – рака мочеточника, 2 – мочевого пузыря, что отличается от частоты поражения органов мочевыделительной системы в семьях с наследственными мутациями гена *MLH1*.

На четвертом месте по частоте встречаемости – рак желудка, однако достоверных различий с группой, в которой были обнаружены наследственные мутации в гене *MLH1* не выявлено ($p>0,05$).

Также у пациентов были обнаружены случаи рака предстательной и поджелудочной желез, яичников. Однако, в данном случае статистически значимых различий с группой, имеющих мутацию в гене *MLH1* не обнаружено ($p>0,05$).

Достоверной корреляции между видом наследственной мутации и ее локализацией в нуклеотидной последовательности гена *MSH2* и локализацией ЗНО не выявлено ($p>0,05$).

У больных с наследственной мутацией в гене *MSH6* семейный анамнез был неотягощен, а молекулярно-генетическое исследование у них было проведено из-за раннего развития КРР (33 и 41 год).

Незначительное количество больных с наследственной мутацией в гене *MSH6*, а также отсутствие в их семье пациентов с онкологическим анамнезом не позволяет определить какие-либо генетико-фенотипические корреляции относительно герминальных мутаций в данном гене.

Мутация с.1144+1G>A в гене *PMS2* выявлена у одной пациентки. В анамнезе у больной были ЗНО матки, молочной железы, толстой кишки, а в семье были случаи КРР и желудка. Стоит отметить, что мутация в этом же участке гена *PMS2* с.1144+2T>A была описана ранее в семье, в которой были диагностированы только случаи КРР. Другая мутация с.1144+2T>G встретилась в семье, где были только случаи рака молочной железы и яичников.

В гене *PMS1* была выявлена мутация p.R277X у одной пациентки. Помимо 2 случаев КРР, у больной в анамнезе был выявлен рак щитовидной железы, который до этого не был обнаружен ни у одного пациента, имеющего мутацию в системе MRR.

Таким образом, в семейном анамнезе больных с СЛ встретился 162 случай злокачественных новообразований. Наиболее часто был выявлен КРР – 120 (75%) наблюдений. Рак желудка находился на втором месте – 13 (8%) случаев. Далее по частоте встречаемости следовали рак тела матки – 12 (7%), органов мочевыделительной системы – 6 (3,5%), молочной железы – 4 (3%) случая. Опухоль головного мозга (ОГМ) диагностирована у 2 (1%) больных, другой локализации – у 5 (2,5%) пациентов.

Чрезвычайно важно отметить, что рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1*, так и у больных с мутациями в гене *MSH2*. В то время как опухоли тела матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2*. Рак органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2*, а рак щитовидной железы – у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

Рак желудка выявлен в 9 (29%) из 31 семьи с отягощенным онкологическим анамнезом. В то же время, согласно данным литературы, указанная патология в США занимает лишь шестое место по частоте возникновения при СЛ.

Лечение и амбулаторный мониторинг пациентов с синдромом Линча

При выборе объема обследования и хирургического вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки мы руководствовались рекомендациями “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer”, так как они были подкреплены самой большой доказательной базой.

С пациентами обсуждали вопрос выбора субтотальной колэктомии с формированием илеоректального анастомоза как наиболее оправданной с онкологической точки зрения. Данная операция, согласно исследованиям, значительно снижает риск возникновения метакронного рака толстой кишки.

По поводу КРР, в рамках исследования, был оперирован 41 пациент с СЛ.

У 4 (9%) из 41 больного с СЛ был выявлен первично-множественный синхронный рак толстой кишки, и им выполнена субтотальная колэктомия/колпроктэктомия. Данные по этим пациентам в исследовании были проанализированы отдельно, так как объем операции был продиктован локализацией онкологического процесса, и вопроса о выборе объема хирургического вмешательства не стояло.

У 33 (80%) из 41 пациентов была произведена сегментарная резекция толстой кишки. Данный объем хирургического вмешательства был вызван отказом больных от выполнения субтотальной колэктомии/колпроктэктомии. Мотивацией к выбору данного решения служила возможная потеря рабочего места и изменение социального статуса.

Колэктомия была выполнена у 4 (9%) из 41 больного. Выбор данного оперативного вмешательства был обусловлен отягощенным семейным анамнезом, генетически подтвержденным синдромом Линча и согласием пациента на расширенный объем операции с целью профилактики метакронного КРР.

Таким образом, по поводу рака правой половины толстой кишки было выполнено 11 правосторонних гемиколэктомий (ПГКЭ), 3 субтотальных колэктомии (КЭ), 1 резекция поперечной ободочной кишки, 1 симптоматическая илеостомия. По поводу рака левой половины ободочной кишки была выполнена 1 операция Гартмана, 1 субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, 4 резекции сигмовидной кишки, 7 левосторонних гемиколэктомий (ЛГКЭ). По поводу рака прямой кишки была выполнена 1 брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ), 1 брюшно-анальная резекция (БАР) и 6 низких передних резекций прямой кишки (НПР). По поводу первично-множественного синхронного рака толстой кишки было выполнено 3 колпроктэктомии (КПЭ) и 1 колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

Медиана наблюдения составила 36 (6-36) месяцев. Был зафиксирован 1 летальный исход, вызванный генерализацией онкологического процесса.

Метахронный рак толстой кишки возник в 34% случаев на протяжении первых 5 лет после хирургического вмешательства.

По экстренным показаниям было выполнено 9 (27%) из 33 резекций толстой кишки.

Тяжелое состояние пациентов и необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве заставили нас выполнить резекцию толстой кишки без анализа образца опухоли на наличие МСН. В таких случаях генетическое исследование было проведено в послеоперационном периоде.

В 24 (73%) из 33 случаев выбор сегментарной резекции ободочной кишки был обоснован отказом пациентов от расширенного объема операции.

При лечении больных с КРР с подозрением на СЛ перед нами встала задача выбора объема хирургического вмешательства в случае отказа пациента от выполнения рекомендуемой нами субтотальной колэктомии/колпроктэктомии или необходимости экстренного вмешательства, при котором не было возможности лабораторно подтвердить диагноз СЛ.

Метахронный рак толстой кишки возник у 16 (39%) из 41 пациента с синдромом Линча (Рисунок 13). Средний возраст возникновения метахронного КРР составил 51 (26 – 68) год.

Метахронная опухоль после правосторонней гемиколэктомии возникла в 6 (54%) из 11 наблюдений, в 2 (50%) из 4 – после резекции сигмовидной кишки, в 3 (42%) из 7 – после левосторонней гемиколэктомии, в 4 (66%) из 6 – после низкой передней резекции прямой кишки и в единственном случае (100%) при выполнении брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

По поводу метахронного рака было проведено 16 хирургических вмешательств: 10 колпроктэктомий и 6 резекций оставшихся отделов толстой кишки. У 4 (66%) из 6 пациентов возник метахронный рак в оставшихся отделах толстой кишки после второй операции, что повлекло за собой необходимость их удаления.

Стоит отметить, что общая выживаемость пациентов с КРР на фоне СЛ, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство, составила 40 (100%) случаев.

У 32 пациентов с первичным колоректальным раком, которым была выполнена сегментарная резекция толстой кишки, метахронный рак возник в 34% случаев в течение 5 лет ($p < 0,05$).

У 8 (20%) из 41 больного, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия за время исследования не было выявлено ни одного случая возврата заболевания.

Учитывая тот факт, что окончательное решение о выборе объема хирургического вмешательства остается за пациентом, мы решили провести анкетирование больных с метахронными опухолями в оставшихся отделах толстой кишки после проведения сегментарных резекций по поводу первого ЗНО. На анкетирование согласились ответить 13 из 16 пациентов. Каждому из них были заданы следующие вопросы:

1. Какую операцию вы бы выбрали на момент первой операции, зная, что у вас разовьется повторная опухоль в оставшихся отделах толстой кишки?

2. Как часто вы делали колоноскопию после первой операции по поводу КРР?

3. Было ли что-то выявлено при выполнении колоноскопий?

4. Сколько времени прошло от момента последней колоноскопии до выполнения оперативного вмешательства по поводу метакронного КРР?

Представляется интересным тот факт, что большинство из опрошенных пациентов – 10 из 13 человек, ответили, что выбрали бы сегментарную резекцию толстой кишки, несмотря на возникшую в будущем метакронную опухоль. Данное решение они мотивировали значительным ухудшением качества жизни после удаления толстой кишки.

Учитывая, что мнение пациента безусловно играет важную роль при выборе объема операции по поводу КРР на фоне СЛ, выполнение сегментарной резекции толстой кишки возможно рассматривать, как альтернативу удаления толстой кишки. Однако, при выполнении сегментарной резекции толстой кишки пациенту необходимо тщательное амбулаторное наблюдение, а колоноскопию рекомендуется выполнять каждые 6 месяцев, поскольку ежегодное обследование не позволяет выявлять полип до стадии малигнизации.

Амбулаторный мониторинг пациентов с синдромом Линча

Благодаря накопленному нами опыту, был сформирован механизм амбулаторного наблюдения за носителями патогенных мутаций и пациентами, которым уже было выполнено хирургическое лечение в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ.

По данным обследования исследуемой группы больных наиболее часто рак на фоне синдрома Линча возникал в толстой кишке, на втором месте – рак желудка, на третьем – рак тела матки, на четвертом – рак почек и мочеточников, на пятом – рак молочной железы и других органов. Именно поэтому диагностическая программа должна быть направлена на раннее выявление патологических образований этих органов.

Средний возраст выявления первичного рака у пациентов с СЛ составил 38 (24 - 52) лет. Самый ранний возраст, при котором был выявлен рак толстой кишки

– 25 лет. Учитывая тот факт, что по данным Edelstein D.L. возникновение карциномы из доброкачественных клеток при СЛ происходит в течение 3 лет, нами было принято решение начинать амбулаторное наблюдение пациентов и носителей мутаций с 22-летнего возраста.

В первую очередь на амбулаторном этапе мы проводили генетическое исследование кровных родственников пациентов с выявленным синдромом Линча на наличие мутации в генах системы репарации ДНК. Благодаря этому исследованию, нам удалось выявить 3 родственников с наличием рака толстой кишки и 8 носителей синдрома Линча.

Нашим больным и известным носителям генетической мутации СЛ мы рекомендовали выполнение колоноскопии каждые 6 месяцев для выявления опухоли толстой кишки на стадии полипа.

В российской популяции на втором месте по частоте встречаемости у пациентов с СЛ находится рак желудка. Принимая во внимание данную особенность, мы проводили ЭГДС с 27-летнего возраста, так как у родственников больных встречался рак желудка уже в 30 лет.

Это решение отличается от “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome”, где рекомендуется выполнять ЭГДС, начиная с 30-летнего возраста.

Пациентки при выявлении синдрома Линча во всех случаях были направлены под наблюдение гинеколога-онколога. При этом минимальный – 30 лет и средний – 40 лет возраст возникновения рака матки и яичников был полностью сопоставим с возрастом возникновения рака по данным, опубликованными в литературе. Поэтому нашим пациенткам, начиная с возраста 27 лет, ежегодно проводили физикальное обследование, УЗИ органов малого таза, исследование уровня онкомаркера СА-125, аспирационная биопсия эндометрия.

Пациентов с мутацией в гене *MSH2* мы направляли под наблюдение онколога-уролога, так как на фоне данной мутации наиболее часто возникает рак почек, мочеточников, мочевого пузыря. Пациентам с 32-летнего возраста ежегодно проводилось УЗИ органов малого таза и цитологический анализ мочи.

Возраст 35 лет в нашем исследовании являлся возрастом манифестации рака мочевыделительной системы.

У пациентов с мутацией в генах *PMS1* мы проводили исследование щитовидной железы с 40-летнего возраста, так как рак этой локализации встретился в нашей практике у пациентки в возрасте 43 лет.

Данной рекомендации нет в иностранных источниках, так как мутация в указанных генах встречается крайне редко.

Мы внесли в план обследования МРТ головного мозга у пациентов с синдромом Линча, в семейном анамнезе которых встречались опухоли данной локализации. Обследование было включено в связи с выявленными случаями синдрома Тюрко.

Нами было принято решение не проводить скрининг других органов, так как частота развития рака иной локализации крайне мала или не отличается от частоты развития в общей популяции. Данное решение также совпадает с рекомендациями “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome”.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с синдромом Линча имеют фенотипические особенности. Наиболее часто у пациентов с СЛ был выявлен рак толстой кишки – 120 (75%) случаев. На втором месте в структуре заболеваемости у пациентов с СЛ, находится рак желудка, который встретился в 13 (8%) наблюдениях. В то же время по данным зарубежной литературы рак желудка занимает лишь 6 место по частоте встречаемости. В 20 (49%) случаях у российских пациентов была выявлена левосторонняя локализация КРР, в то время как в европейской популяции рак данной локализации обнаруживается лишь в 30% наблюдений.

2. У больных с СЛ наиболее часто была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* – 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. Однако в данном исследовании мутация в гене *MLH1* была выявлена в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностируется мутация гена *MSH2*.

Рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1* - 12%, так и у больных с мутациями в гене *MSH2* – 4%. Злокачественные новообразования матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2* – 5%. Рак органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2* – 3%, а рак щитовидной железы только у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

3. С целью профилактики возникновения метакронного рака толстой кишки у пациентов с патологией генов системы репарации ДНК рекомендуется выбор колэктомии при злокачественном новообразовании ободочной кишки.

У больных первичным раком толстой кишки, которым выполнялась сегментарная резекция, метакронная опухоль была диагностирована в 34% наблюдений в течение 5 лет после хирургического вмешательства ($p < 0,05$). У больных, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия, за время исследования не было выявлено ни одного случая метакронного заболевания. Учитывая то, что мнение пациента, безусловно, играет важную роль при выборе объема операции по поводу КРР на фоне СЛ, выполнение сегментарной резекции толстой кишки возможно рассматривать, как альтернативу удаления толстой кишки.

4. Амбулаторное обследование пациентов с СЛ и носителей мутаций необходимо начинать с 22-летнего возраста. В этой группе больных, учитывая высокую частоту возникновения КРР, рекомендуется выполнение колоноскопии каждые 6 месяцев. Целесообразно проведение ЭГДС с 27-летнего возраста. Пациенткам при обнаружении синдрома Линча во всех случаях необходимо наблюдение гинеколога-онколога, начиная с возраста 27 лет. Больным с мутацией в гене *MSH2* показано наблюдение онколога-уролога с 32-летнего возраста. При мутации в генах *PMS1* рекомендуется обследование щитовидной железы с 40-летнего возраста. Выполнение МРТ головного мозга оправдано у больных с синдромом Линча, в семейном анамнезе которых встречались опухоли данной локализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Рекомендуется начинать амбулаторное обследование пациентов и носителей мутаций с 22-летнего возраста, так как минимальный возраст возникновения злокачественных новообразований у российских пациентов с СЛ – 25 лет. Диагноз синдром Линча ставится при наличии мутации в гене системы репарации ДНК.

2) Колоноскопию рекомендуется выполнять каждые 6 месяцев, так как данный временной диапазон позволяет выявить новообразование на стадии полипа.

3) Целесообразно выполнение ЭГДС с биопсией слизистой с 27-летнего возраста, так как в нашем исследовании у родственников пациентов рак желудка встречался уже в 30-летнем возрасте.

4) Пациенткам при выявлении синдрома Линча во всех случаях рекомендуется наблюдение гинеколога-онколога, начиная с возраста 27 лет, так как минимальный возраст возникновения рака матки и яичников в нашем исследовании – 30 лет. В ежегодное исследование должно быть включено проведение физикального обследования органов малого таза, УЗИ органов малого таза, исследование уровня онкомаркера СА-125.

5) Пациентам с мутацией в гене *MSH2* необходимо наблюдение онколога-уролога с 32 лет, так как на фоне данной мутации наиболее часто возникает рак почек, мочеточников, мочевого пузыря. Пациентам рекомендуется проводить УЗИ малого таза и цитологический анализ мочи.

6) У пациентов с мутацией в гене *PMS1* целесообразно исследование щитовидной железы с 40-летнего возраста.

7) С целью профилактики возникновения метакронного рака толстой кишки у пациентов с патологией генов системы репарации ДНК рекомендуется выбор колэктомии при злокачественном новообразовании ободочной кишки.

8) Учитывая высокую общую выживаемость у пациентов с КРР на фоне СЛ, при необходимости экстренного хирургического вмешательства или отказе пациента от расширенного объема хирургического вмешательства возможно

проведение сегментарной резекции толстой кишки с дальнейшим тщательным амбулаторным контролем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семенов Д.А. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики / Д.А. Семенов, С.И. Ачкасов, А.С. Цуканов, О.И. Сушков // Колопроктология. – 2014. – №3, С. 57-61.
2. Семенов Д.А. Синдром Линча. Современное состояние проблемы / А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.А. Семенов, Д.Ю. Пикунов, А.В. Поляков // Медицинская генетика. – 2017. – №2. – С. 11-18.
3. Семенов Д.А. Синдром Линча у российских пациентов / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, С.И. Ачкасов, Д.А. Семенов, А.В. Варданян, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин // Вопросы онкологии. – 2017. – №1. – С. 110-114.
4. Семенов Д.А. Ликвидация обширного дефекта передней брюшной стенки после удаления местного рецидива рака ободочной кишки у больного с синдромом Линча / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, А.С. Цуканов, О.А. Майновская, Д.А. Семёнов, И.А. Калашникова // Колопроктология. – 2017. – №1. – С. 31-37.