

Синдром Линча: судьба, которой нельзя избежать?

«Над нашей семьей довлеет рок... Все умирают молодыми.»

Мой дедушка умер от рака ободочной кишки в возрасте 40 лет, моей маме в 51 год удалили матку из-за рака эндометрия, однако в 58 лет она скончалась от рака восходящей ободочной кишки; у брата моей мамы в возрасте 49 лет диагностировали рак прямой кишки, спустя год он умер. Сейчас мне 37 лет, и я не хочу повторить судьбу моих родственников. Что мне делать?»

Нехитрый рассказ пациентки, пришедшей на консультативный прием к онкологу, может заставить задуматься даже самого опытного врача. Как трактовать данную ситуацию и что посоветовать женщине? Данные доказательной медицины помогут найти ответ на этот непростой вопрос.

Наследственная патология

Передающийся из поколения в поколение рак толстого кишечника и/или матки, клинически манифестирующий в достаточно молодом возрасте, является одним из характерных проявлений синдрома Линча (СЛ), или наследственного неполипозного колоректального рака (КРР). Возникновение СЛ связывают с мутацией генов mismatch repair (MMR), ответственных за процессы репарации (восстановления) дефектов и разрывов в молекулах ДНК, которые имеют место как в ходе нормального биосинтеза молекулы ДНК, так и в результате патогенного воздействия физических/химических факторов. Основными задачами генов MMR являются восстановление структуры ДНК и поддержание стабильности генома. Мутация хотя бы одного из генов коррекционной репарации ДНК приводит к угнетению функции MMR и накоплению мутаций в кодирующих и некодирующих микросателлитах (повторяющихся последовательностях ДНК, состоящих из 1-5 нуклеотидов). Возникающая микросателлитная нестабильность играет ведущую роль в инициации и прогрессировании опухолевого процесса. Таким образом, СЛ — это аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное дефектом одного из генов MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 или PMS2) и сопровождающееся микросателлитной нестабильностью (H. Vasen и соавт., 2013). Распространенность мутаций генов MMR варьирует: наиболее часто встречается дефект гена MSH2 (50% случаев), изменения MLH1 и MSH6 выявляют не так часто (соответственно в 30-40 и 7-10% случаев), PMS2 — еще реже (<5% случаев). Относительно недавно была открыта еще одна мутация, способная провоцировать развитие СЛ. Оказывается, в 1-3% случаев терминальная делеция EPCAM может привести к подавлению экспрессии MSH2 (эпигенетический сайленсинг) (K. Tuttlewska и соавт., 2013).

Распространенность

СЛ является одним из самых распространенных наследственных синдромов, связанных с последовательным возникновением новообразований различных локализаций (рис.). По оценкам экспертов, среди жителей Европы около 1 млн носителей дефектных генов MMR.

СЛ — коварная генетическая патология. Несмотря на относительно небольшую распространенность СЛ (1 случай на 1-2 тыс. населения), этот опасный синдром грозит носителям мутантных генов не только развитием КРР, но и появлением неоплазий различных локализаций (табл. 1).

Новообразования	Риск развития, %
Колоректальный рак (мужчины)	28-75
Колоректальный рак (женщины)	24-52
Рак эндометрия	27-71
Рак яичников	3-13
Рак желудка	2-13
Рак мочевыводящих путей	1-12
Рак головного мозга	1-4
Рак желчевыводящих путей / желчного пузыря	2

Диагностические критерии

В настоящее время для диагностики СЛ используются Амстердамские критерии II и положения обновленного руководства Bethesda (H. Vasen и соавт., 2007). В каждой из этих директив подчеркиваются такие отличительные свойства СЛ, как развитие неоплазий в раннем возрасте, возникновение опухолей в нескольких поколениях и появление множественных новообразований у одного пациента (табл. 2).

Амстердамские критерии II
Имеется по крайней мере 3 родственника с КРР или новообразованиями, ассоциированными с СЛ (рак эндометрия, тонкого кишечника, мочеточника/лоханки почки):
• один пациент должен быть родственником первой степени родства для двух других;
• заболевание должно проявиться по крайней мере в двух последующих поколениях;
• хотя бы одна опухоль должна быть диагностирована в возрасте до 50 лет;
• в случае КРР необходимо исключить диагноз наследственного аденоматозного полипоза;
• опухоль должна быть верифицирована при помощи гистологического исследования.
Обновленные критерии Bethesda
1. КРР диагностирован у пациента моложе 50 лет.
2. Возникновение (независимо от возраста) синхронного, метахронного КРР или других новообразований, связанных с СЛ.
3. Наличие у пациента моложе 60 лет с КРР типичной гистологической картины микросателлитной нестабильности высокой степени.
4. Пациент с КРР, который имеет родственника первой степени родства с новообразованием, ассоциированным с СЛ (при этом одна из опухолей должна быть диагностирована в возрасте <50 лет).
5. Пациент с КРР, имеющий ≥2 родственников первой и второй степени родства (независимо от возраста) с неопластическими образованиями, ассоциированными с СЛ.
Опухоли, ассоциированные с СЛ: КРР, рак эндометрия и яичников, желудка, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, мочеточника и лоханки почки, головного мозга и аденомы саленных желез, а также кератоакантома и карцинома тонкого кишечника.

Клинические особенности

Традиционно СЛ связывают с КРР, раком эндометрия и яичников. Однако у пациентов с СЛ чаще, чем в общей популяции, возникают другие новообразования, такие как рак желудка, мочеточника/почек и головного мозга, желчевыводящих путей и тонкого кишечника, поджелудочной железы и кожи. За счет множественной локализации опухолевых процессов клиническая картина СЛ имеет ряд нюансов.

Колоректальный рак

Отличительной чертой этого вида неоплазии является более частое возникновение у мужчин (74-100%; у женщин — 30-54%). Еще одной особенностью КРР у больных СЛ является характерная локализация опухоли: в большинстве случаев неопластический процесс затрагивает левые отделы кишечника.

К сожалению, нельзя уменьшить вероятность возникновения колоректальной аденомы при СЛ посредством приема различных диетических добавок (относительный риск — ОР — 1,18; 95% ДИ 0,80-1,73). Эти сведения об особенностях течения КРР были получены в когортном исследовании GEOlynch, в котором приняли участие 470 носителей дефектного гена MMR (R.C. Heine-Broging и соавт., 2013). Исследователи уточнили, что прием мультивитаминов (ОР 1,15; 95% ДИ 0,72-1,84), витамина С (ОР 1,57; 95% ДИ 0,93-2,63), препаратов, содержащих кальций (ОР 0,69; 95% ДИ 0,25-1,92) или рыбий жир (ОР 1,60; 95% ДИ 0,79-3,23), также не оказывает значимого влияния на частоту появления колоректальной аденомы.

Рак эндометрия

По данным M. Crispens (2012), риск возникновения неоплазии эндометрия в течение жизни у лиц с СЛ составляет 42-54%, тогда как в общей популяции этот показатель не превышает 2,62%. Средний возраст диагностики этого злокачественного новообразования у женщин с СЛ не превышает 48 лет. Несмотря на возникновение опухоли в достаточно раннем возрасте, рак эндометрия не является одной из самых распространенных причин летального исхода у носительниц мутантного гена MMR. По данным

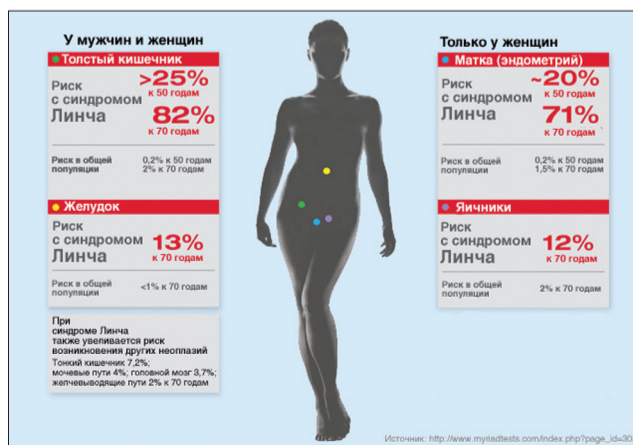


Рис. Вероятность возникновения опухолей при СЛ

Vasen и соавт. (2013), только 12% пациенток погибают от опухоли матки; при этом показатель 5-летней выживаемости у больных раком эндометрия, ассоциированным с СЛ, не отличается от такового у пациенток со спорадическим раком этой же локализации (соответственно 88 и 82%; p=0,59).

J.M. Helder-Woolderink и соавт. (2013) считают, что лучшим способом выявления рака эндометрия является ежегодный гинекологический скрининг. К такому выводу ученые пришли, проанализировав результаты многолетнего наблюдения пациенток с СЛ. На первом этапе мониторинга (2003-2007) носительницам мутантного гена MMR (n=75) проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование и определяли уровень СА125 в сыворотке крови. Программа скрининга на втором этапе наблюдения (2008-2012) была несколько расширена за счет дополнительного получения биоптатов эндометрия. На протяжении первого этапа исследователи диагностировали 4 предраковых заболевания и 1 карциному эндометрия, на втором этапе — 2 предраковых заболевания. J.M. Helder-Woolderink и соавт. подчеркнули, что каждое из предопухольных состояний было диагностировано только благодаря аспирационной биопсии эндометрия.

Интересную особенность поведения женщин с СЛ отметили A.M. Burton-Chase и соавт. (2013). Проведя анкетирование 74 женщин с СЛ, ученые установили, что подавляющее большинство респонденток были хорошо осведомлены о высоком риске развития рака эндометрия (61% опрошенных знали возраст начала скрининга; 75-80% точно назвали рекомендуемую частоту скрининга), однако приверженность к выполнению этих рекомендаций была субоптимальной (84% опрошенных не согласались ранее на проведение биопсии эндометрия).

Рак яичников

Риск возникновения этой неоплазии в течение жизни у женщин с СЛ оценивается в 6,7-12% (M. Crispens, 2012). Средний возраст диагностики заболевания составляет 42,7-49,5 лет (на 16-20 лет раньше, чем средний возраст выявления спорадического рака яичников). Прогноз на ранних стадиях рака яичников у пациенток с СЛ относительно благоприятный: 5-летняя выживаемость в данной группе практически не отличается от таковой больных со спорадическим раком яичников (соответственно 64,2 и 58,1%).

Несмотря на высокую распространенность рака эндометрия/яичников у женщин с СЛ, в настоящее время нет четких данных об эффективности химиопрофилактики гинекологических неоплазий в этой когорте пациенток. В общей популяции применение пероральных контрацептивов позволяет снизить вероятность возникновения как рака эндометрия, так и рака яичников (M. Crispens, 2012). В то же время в когорте больных СЛ нет сведений об эффективности и безопасности указанных средств в качестве химиопрофилактики гинекологических опухолей.

Рак желудка

Это третья по частоте встречаемости неоплазия при СЛ. Кумулятивный риск возникновения рака желудка составляет 5%, при этом вероятность его развития у носителей мутации MMR в 3,2 раза выше, чем в общей популяции (B. Bansidhar, 2012). По мнению B. Bansidhar, наблюдение за лицами с СЛ должно быть направлено на выявление предраковых состояний или обнаружение опухоли на ранних стадиях развития; однако не все ученые согласны с этим утверждением. Сторонники радикальных действий полагают, что носителям мутации MMR следует выполнить профилактическую гастрэктомию; последователи динамического наблюдения считают достаточным проведение ежегодного эндоскопического осмотра верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В то же время европейские эксперты, учитывая относительно низкий риск возникновения рака желудка, не рекомендуют проводить рутинный скрининг последнего, но советуют определить инфицированность *Helicobacter pylori* с последующей эрадикацией хеликобактера в случае его выявления (H. Vasen, 2013).

Рак мочевыводящих путей

Это одна из распространенных внекишечных неоплазий при СЛ. В общей популяции вероятность возникновения опухоли верхних отделов мочевыводящих путей составляет 5%, тогда как при СЛ имеет место 20-кратное увеличение риска развития этого новообразования (B. Bansidhar, 2012). По сравнению с другими внекишечными проявлениями СЛ вероятность возникновения урогенитального рака в 1,6 раза выше у мужчин, чем у женщин; при этом наибольший риск имеет место у носительниц мутации MSH2.

Риск развития опухоли мочевыводящих путей в течение жизни составляет 28%; наиболее высок он у мужчин в возрасте 50-70 лет. Прогноз для пациентов с уротелиальными опухолями зависит от стадии опухолевого процесса. Показатели 5-летней выживаемости при неинвазивном раке составляют 90%, тогда как при опухолях высоких градаций не превышают 60-70% (B. Bansidhar, 2012).

Европейские эксперты, специализирующиеся на выявлении и лечении больных СЛ (Malloca group), считают, что цитологическое исследование мочи не является методом скрининга рака мочевыводящих путей (H. Vasen, 2013). Кроме того, Malloca group не рекомендует проводить специальное наблюдение за больными СЛ с целью выявления рака мочевыводящих путей.

Рак тонкого кишечника

Вероятность развития рака тонкого кишечника у носителей мутаций MLH1 и MSH2 составляет 5%. Опухоли тонкого кишечника у больных СЛ чаще локализуются в проксимальном отделе тонкого кишечника (43%), тощей (33%) и подвздошной кишках (7%). Средний возраст к моменту установления диагноза у лиц с СЛ не превышает 39 лет (на 20 лет раньше, чем в общей популяции); показатели 5-летней выживаемости составляют всего 30-35% (B. Bansidhar, 2012).

Не рекомендуя проводить динамическое наблюдение для раннего выявления рака тонкого кишечника, европейские эксперты советуют периодически оценивать состояние дистальных отделов двенадцатиперстной кишки при помощи эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а состояние подвздошной кишки – во время колоноскопии (H. Vasen, 2013).

Рак предстательной железы

Относительно недавно были опубликованы результаты исследований, не подтвердивших высокую вероятность развития этой неоплазии в популяции больных СЛ. Поэтому эксперты Malloca group считают нецелесообразным проводить скрининг рака простаты при СЛ до появления данных, которые могли бы опровергнуть ранее полученные сведения (H. Vasen, 2013).

Рак грудной железы

По мнению B. Bansidhar и соавт. (2012), женщинам – носительницам мутаций гена MMR необходимо рекомендовать активное участие в популяционных скрининговых программах по выявлению рака грудной железы; а пациентам старше 45-50 лет следует проводить маммографию 2 раза в год.

Рак головного мозга

В общей популяции риск развития первичной опухоли головного мозга в течение жизни составляет 0,3-0,6%, в когорте больных СЛ достаточно редко может иметь место 4-кратное увеличение этого показателя (B. Bansidhar, 2012); средний возраст установления диагноза колеблется в пределах от 25 до 38 лет. Спектр неопластического поражения головного мозга достаточно широк: это и глиобластома, астроцитомы, менингиома, акустическая невринома и нейробластома.

Опухоли иных локализаций

СЛ может сопровождаться неопластическим поражением кожных покровов. Наиболее часто развиваются опухоли сальных желез (аденома, эпителиома, аденокарцинома, кератоакантома, плоскоклеточная карцинома), сопровождающиеся, как правило, возникновением одной висцеральной злокачественной опухоли (гастроинтестинальной и урологической).

Гематологические злокачественные новообразования достаточно редко сопровождают течение СЛ, эти заболевания, как правило, диагностируют у носителей мутации MSH2 (B. Bansidhar, 2012). Наиболее часто развиваются лейкоз (острый и хронический), миелома и неходжкинская лимфома.

Лечение

В этом году Malloca group опубликовала пересмотренное руководство, регламентирующее нюансы лечения СЛ (Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome, 2013). Отличительной особенностью документа является формат – рекомендации сформулированы в виде ответов на клинические вопросы.

Ключевые положения пересмотренного руководства по лечению СЛ (2013)

Вопрос 1. Как можно улучшить диагностику СЛ?

Выводы и рекомендации. Для выявления пациентов с СЛ может быть рекомендовано обследование всех больных КРР и раком эндометрия в возрасте <70 лет при помощи иммуногистохимического анализа или определения микросателлитной нестабильности (уровень доказательств IIb).

Malloca group рекомендует всем больным КРР моложе 70 лет провести иммуногистохимическое исследование для выявления одного из четырех генов MMR или определения микросателлитной нестабильности (класс рекомендаций С). Эти тесты должны сопровождаться выявлением аномального метилирования MLH1.

Всем больным раком эндометрия моложе 70 лет показано проведение иммуногистохимического исследования или выявления микросателлитной нестабильности (класс рекомендаций С).

Вопрос 2. Каков наиболее оптимальный протокол наблюдения при СЛ?

Выводы и рекомендации. Доказано, что допустимый интервал между колоноскопическими исследованиями не должен превышать 3 лет (уровень доказательств IIb). Учитывая высокую вероятность возникновения КРР на 2-м и 3-м году после проведения мониторинг-колоноскопии, рекомендуемый промежуток времени между колоноскопиями для носителей мутаций MMR составляет 1-2 года (класс рекомендаций С).

Вопрос 3. Эффективно ли динамическое наблюдение в выявлении рака эндометрия и яичников?

Выводы и рекомендации. Диагностическая ценность динамического наблюдения с целью выявления рака эндометрия пока остается неясной. Наблюдение за состоянием эндометрия по результатам гинекологического обследования, трансвагинального ультразвукового исследования и аспирационной биопсии (которая должна выполняться начиная с 35-40-летнего возраста) может позволить выявить предраковое состояние и диагностировать начальные стадии рака (уровень доказательств III); оно должно быть предложено носителям указанных мутаций (класс рекомендаций С).

Необходимо обсудить все доводы за и против мониторинга (табл. 3).

Таблица 3. Мониторинг гинекологического рака: за и против

За	Против
Выявление заболеваний, предшествующих раку эндометрия	Невысокий риск летального исхода
Выявление ранних стадий рака эндометрия (не доказано)	Трудности выполнения аспирационной биопсии эндометрия
	Нет доказательств эффективности в диагностике ранних стадий рака яичников
	Психологическая нагрузка

Вопрос 4. Какова роль профилактической гистерэктомии с сопутствующей овариоэктомией и без таковой?

Выводы. Выполнение гистерэктомии и билатеральной овариэктомии позволяет предупредить развитие рака эндометрия и яичников (уровень доказательств III). Этот вариант лечения должен быть предложен носителям мутаций MMR старше 40 лет, реализовавшим репродуктивную функцию (класс рекомендации С). В случае если запланировано оперативное вмешательство по поводу КРР, следует рассмотреть целесообразность одновременного проведения указанного профилактического хирургического вмешательства.

Необходимо также обсудить все доводы за и против (табл. 4).

Таблица 4. Профилактическая гистерэктомия с сальпингоовариоэктомией и без таковой: за и против

За	Против
	Невысокий риск летального исхода
	Летальность при хирургическом вмешательстве (0,1%)
	Перенесенное оперативное вмешательство на органах малого таза делает колоноскопию более болезненной, что снижает вероятность полного осмотра во время исследования
Профилактика рака эндометрия и яичников	Психологические проблемы (10-20%)
	Ранняя менопауза в зависимости от возраста проведения хирургического вмешательства
	Сексуальные проблемы, обусловленные гистерэктомией и ранней менопаузой
	Очень низкий риск развития первичной перитонеальной карциномы после овариоэктомии

Вопрос 5. Каков эффективный протокол динамического наблюдения для новообразований других локализаций?

Выводы. Как свидетельствуют результаты недавно опубликованного исследования, наиболее распространенными летальными исходами у лиц с СЛ являются смертельные случаи, обусловленные не КРР и не раком эндометрия (61% случаев). К сожалению, преимущества скрининга злокачественных новообразований других локализаций остаются пока не изученными. Для принятия обоснованного решения необходимо обсудить с пациентом все доводы за и против (табл. 5). Если носителю мутации предложено проведение скрининга, пациент должен понимать, что существует неопределенность в отношении потенциального вреда и пользы данной процедуры.

Таблица 5. Протокол динамического наблюдения при СЛ

Вероятная локализация рака	Нижняя возрастная граница	Обследование	Интервал (лет)
КРР	20-25	Колоноскопия	1-2
Матка/яичники	35-40	Предложить полное гинекологическое обследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование, аспирационную биопсию эндометрия, обсудить все за и против	1-2
Желудок	30-35	Проведение верхней эндоскопии рекомендовано только членам семей пациентов с СЛ, проживающим в странах с высокой распространенностью рака желудка. Всем носителям мутаций старше 25 лет проводить скрининг инфекции <i>H. pylori</i>	1-2
Мочевыводящий тракт	30-35	Наблюдение (цитологический анализ мочи и ультразвуковое исследование) для носителей мутации гена MSH2	1

Вопрос 6. Каково адекватное хирургическое лечение для КРР?

Выводы. Учитывая значительный риск рецидива КРР после частичной колэктомии (уровень доказательств III) и сопоставимое качество жизни как после частичной, так и после субтотальной колэктомии (уровень доказательств III), со всеми больными СЛ с КРР, особенно молодого возраста, необходимо обсудить все за и против выполнения субтотальной колэктомии (класс рекомендаций С).

Вопрос 7. Какое влияние оказывают факторы окружающей среды и образ жизни на развитие аденокарциномы или КРР у лиц с СЛ?

Выводы. Курение и высокий индекс массы тела увеличивают риск развития аденокарциномы и КРР у лиц с СЛ (уровень доказательств IIb). Пациентам необходимо советовать поддерживать массу тела в пределах нормы и отказаться от курения (класс рекомендаций B).

Вопрос 8. Какова роль аспирина в лечении СЛ?

Выводы. Регулярный прием аспирина ассоциирован со снижением распространенности рака у лиц с СЛ (уровень доказательств IIb). Оптимальная доза аспирина будет определена в рандомизированных исследованиях. Рекомендуется обсудить с носителями мутантных генов преимущества приема низких доз аспирина, а также риски и существующие ограничения (уровень доказательств IIb).

Вопрос 9. Какова роль пренатальной и преимплантационной генетической диагностики при СЛ?

Выводы и рекомендации. Консультантам-генетикам необходимо быть готовыми обсудить с пациентами репродуктивного возраста с СЛ целесообразность осуществления пренатальной диагностики, а также, при необходимости, посодействовать в проведении репродуктивных технологий (класс рекомендаций С).

Вопрос 10. Каковы психологические осложнения генетического тестирования и динамического наблюдения?

Рекомендация. Профессионалы должны осознавать потенциальные психосоциальные проблемы, которые могут возникнуть до и после генетического тестирования, а также при проведении динамического наблюдения или же в ходе консультативных визитов. Лиц с высоким уровнем психосоциального дистресса следует направить на консультацию к психологу.

Все усилия должны быть направлены на то, чтобы сделать колоноскопию как можно более комфортной посредством седации и достижения адекватного контроля боли.

И снова о пациентке...

Так что же посоветовать пациентке? Прежде всего подтвердить наличие/отсутствие мутантного гена при помощи молекулярно-генетического исследования. Данный шаг позволит молодой женщине либо забыть все страхи и спокойно жить дальше, зная, что риск развития разнообразных неоплазий не превышает общепопуляционный, либо удостовериться в предрасположенности к возникновению множественных опухолей и четко выполнять рекомендации действующего руководства по предотвращению или раннему выявлению рака. Еще одно важное решение для пациентки – согласиться на молекулярно-генетическое обследование своих детей и других кровных родственников. Разумное отношение к своему здоровью поможет носителям дефектных генов предотвратить заболевание или выявить его на ранней стадии.

Учитывая возможности современных методов диагностики и лечения, можно сказать, что СЛ – это не рок и не приговор, а начало борьбы за долгую жизнь без рака.

Подготовила **Лада Матвеева**

Список литературы находится в редакции.