

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТБОРУ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛИНЧА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Рекомендации по отбору пациентов с подозрением на синдром Линча	5
Рекомендации по молекулярно-генетической диагностике пациентов с подозрением на синдром Линча	7
Список литературы	15

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТБОРУ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА СИНДРОМ ЛИНЧА

К наиболее известным критериям отбора пациентов с подозрением на синдром Линча относятся Амстердамские критерии, первая редакция которых выглядит следующим образом [19].

- 1. Три родственника и более, один из которых имеет первую степень родства по отношению к остальным двум, с гистологически подтвержденными опухолями толстой и прямой кишки. Семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен.*
- 2. Колоректальный рак встретился как минимум в двух поколениях.*
- 3. Развитие колоректального рака должно быть хотя бы у одного родственника в возрасте моложе 50 лет.*

В более позднем варианте Амстердамских критериев был несколько изменен только первый пункт [18]:

Три родственника и более, один из которых имеет первую степень родства по отношению к остальным двум, с гистологически подтвержденными опухолями толстой кишки, эндометрия, тонкой кишки, мочеочника, почечной лоханки. Семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен.

Поиск герминальной мутации в генах MMR предполагался лишь в том случае, когда все указанные критерии выполнялись одновременно. Амстердамские критерии II имеют чувствительность 22% и специфичность 98% [4, 5, 10].

При этом явным недостатком этих критериев является отсутствие необходимости выполнения генетического исследования у молодых пациентов (до 50 лет) с колоректальным раком, не имеющихотягощенного семейного анамнеза.

Вторыми широко известными критериями по отбору пациентов с синдромом Линча являются пересмотренные рекомендации Bethesda [17].

- 1. Колоректальный рак, диагностированный у пациента в возрасте до 50 лет.*
- 2. Наличие у пациента синхронного или метахронного колоректального рака или других опухолей, ассоциированных с синдромом Линча.*
- 3. Колоректальный рак с микросателлитной нестабильностью у пациента моложе 60 лет.*
- 4. Колоректальный рак у пациента и случай опухоли, ассоциированной с синдромом Линча, у его родственника первой степени родства в возрасте до 50 лет.*
- 5. Колоректальный рак у пациента и его родственника из двух и более поколений независимо от возраста.*

Поиск мутаций можно осуществлять при соответствии пациента любому одному из предложенных критериев. Показатели чувствительности и специфичности пересмотренных рекомендаций Bethesda составляют 82 и 77% соответственно [11, 15].

К недостаткам данных рекомендаций стоит отнести необходимость необоснованного молекулярно-генетического обследования больных с семейным колоректальным раком X типа.

Поскольку показатели чувствительности (а именно этот параметр является ключевым при отборе пациентов с синдромом Линча) Амстердамских критериев II и рекомендаций Bethesda составляют только 22 и 82% соответственно, в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 2014 г. разрабатывались собственные рекомендации, которые к настоящему моменту выглядят следующим образом [2, 3].

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 случая и более злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

Оба данных критерия являются независимыми, то есть отсутствует необходимость их одновременного выполнения. Чувствительность первого критерия составила 88,9%, второго — 100% [3].

Клинико-генетические примеры

Первый пример. В ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России обратился пациент, у которого в возрасте 26 лет был диагностирован рак прямой кишки, а из анамнеза известно, что год назад он уже был оперирован по поводу рака сигмовидной кишки. Оба его родителя были живы и не имели никаких злокачественных новообразований. Поскольку первый рак у пациента возник в возрасте до 43 лет, что соответствует первому разработанному нами критерию, у него было проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее наследственную мутацию в одном из генов системы репарации ДНК. Таким образом, у пациента был диагностирован синдром Линча. Крайне важно отметить, что данный больной не соответствовал Амстердамским критериям II, поскольку не имелотягощенного семейного анамнеза, следовательно, при использовании данных рекомендаций ему и не выполнялась бы ДНК-диагностика.

Второй пример. В ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России обратилась пациентка с опухолью толстой кишки. В анамнезе у нее имелись случаи рака щитовидной железы и колоректального рака. У кровного родственника был случай рака толстой кишки. Таким образом, эта семья соответствовала второму разработанному

критерию. При проведении молекулярно-генетического исследования у пациентки была выявлена наследственная мутация в одном из генов системы репарации ДНК и, соответственно, диагностирован синдром Линча.

Третий пример. В ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России обратился пациент в возрасте 58 лет с диагнозом колоректального рака. У матери пациента также был рак толстой кишки в возрасте 63 лет. Данный пациент не соответствовал ни первому, ни второму разработанным нами критериям, однако подходил под одну из рекомендаций Bethesda. В связи с этим у него все-таки было проведено молекулярно-генетическое исследование, которое и установило отсутствие синдрома Линча.

Таким образом, приведенные клинические примеры демонстрируют высокую эффективность критериев, разработанных в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, и указывают на целесообразность их использования при подозрении на синдром Линча у российских пациентов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА СИНДРОМ ЛИНЧА

Для постановки окончательного диагноза «синдром Линча» у пациента, который соответствует критериям отбора, необходимо выявить наследственную мутацию в одном из генов системы репарации ДНК, поскольку именно проведение молекулярно-генетического исследования является решающим этапом диагностики данного синдрома. К настоящему моменту известно, что синдром Линча может быть обусловлен герминальной мутацией в одном из достаточно существенного количества генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1*, *EPCAM* и некоторых других. Однако до 95% мутаций выявляется в первых 3 генах (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) [14]. При этом крайне важно отметить, что отсутствие «горячих точек» в этих генах говорит о необходимости изучения всей их кодирующей нуклеотидной последовательности, что является довольно затратным мероприятием как в финансовом плане, так и во временном.

Именно поэтому нельзя не упомянуть о целесообразности изучения микросателлитной нестабильности в образце опухоли пациента в качестве первого этапа молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча, который позволит сразу же исключить этот синдром более чем у половины обследуемых больных и, соответственно, не осуществлять у них длительный и дорогостоящий поиск наследственных мутаций в генах системы репарации ДНК [3].