

Синдром Линча. Современное состояние проблемы

Цуканов А.С.¹, Шельгин Ю.А.¹, Семенов Д.А.¹, Пикунов Д.Ю.¹, Поляков А.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д.2, e-mail: tsukanov81@rambler.ru

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Синдром Линча — наследственный синдром, вызванный герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК, обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки, а также других органов. В обзоре представлены клинико-генетические характеристики пациентов с синдромом Линча, а также рассмотрены вопросы диагностики, хирургических и химиотерапевтических мероприятий у такого рода больных.

Ключевые слова: синдром Линча, наследственный рак, гены системы MMR, микросателлитная нестабильность, пембролизумаб

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Lynch syndrome: current status

Tsukanov A.S.¹, Shelygin Y.A.¹, Semenov D.A.¹, Pikunov D.Y.¹, Polyakov A.V.²

¹ Federal State Budgetary Institution «A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, Russian Federation

Lynch syndrome is a form of hereditary colorectal cancer and cancer of other organs and is caused by germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes. This review presents clinical and genetic data of patients with Lynch syndrome and current status of diagnostic and kinds of treatment in this group of patients.

Key words: Lynch syndrome, hereditary cancer, mismatch repair (MMR) genes, microsatellite instability, pembrolizumab.

Клиническая картина пациентов с синдромом Линча

Впервые семью, включающую десятки родственников из разных поколений со случаями преимущественно колоректального рака, а также рака желудка и эндометрия в 1913 году описал американский патолог Aldred S. Warthin. Поскольку представители данной семьи были выходцами из Германии, он обозначил ее как «семья G» [1]. Однако после его смерти в 1931 году интерес к исследованию этой семьи постепенно прошел [2].

В 1966 г. вышла статья Ненгу Т. Lynch с соавт. о двух семьях, в которых встретились случаи преимущественно колоректального рака у нескольких кровных родственников из разных поколений. Изначально доктор Н. Lynch предложил для обозначения таких семей термин *раковый семейный синдром* [2]. Однако в 1985 году, чтобы дифференцировать этот синдром с хорошо известным *синдромом семейного аденоматоза толстой кишки*, им был введен эпоним *наследственный неполипозный колоректальный рак*, который включал *синдром Линча I* и *синдром Линча II*. Синдром Линча II характеризовался ранним возрастом развития рака преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки у пациента и наличием в его семье случаев рака иной локализации (эндометрия, мочеточников, почки, молочной железы и др.), а при синдроме Линча I в семье встречались только случаи рака толстой кишки [3].

В настоящее время наиболее предпочтительным является эпоним *синдром Линча*, так как вариант *наследственный неполипозный колоректальный рак* не совсем корректен, поскольку известно, что у большинства больных развивается от одного до нескольких аденоматозных полипов в толстой кишке. Кроме того при этом синдроме наряду с развитием колоректального рака могут возникать раки и другой локализации [4].

Таким образом, синдром Линча — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, преимущественно приводящее к развитию рака в проксимальных отделах толстой кишки. До 3% всех случаев колоректального рака обусловлено синдромом Линча [5]. Риск развития рака толстой кишки (РТК) при синдроме Линча достигает 75% [4]. Как правило, опухоли диагностируются у пациентов в возрасте от 40 до 45 лет, что существенно раньше, чем у больных со спорадическим РТК (средний возраст — 69 лет) [6]. Первая опухоль при синдроме Линча в большинстве случаев (60—80%) появляется в правых отделах толстой кишки, в то время как при спорадических случаях РТК поражение правых отделов отмечается не более чем в 30% наблюдений [4]. У пациентов, которым была выполнена типичная резекция по поводу первого колоректального рака, имеется высокий риск развития метакронных опухолей в остав-

шихся отделах толстой кишки, который составляет 16% в первые 10 лет и 41% в течение 20 лет, поскольку к 50 годам развивается в среднем до 3 аденоматозных полипов, которые трансформируются в злокачественные новообразования в течение примерно 35 месяцев, при этом временной показатель для образования спорадического рака колеблется от 10 до 15 лет [4, 7]. Опухоли толстой кишки у пациентов с синдромом Линча в большинстве случаев имеют низкую степень дифференцировки (слизистые, перстневидноклеточные раки). Тем не менее, такие больные демонстрируют лучшую выживаемость в сравнении с пациентами со спорадическим колоректальным раком [8].

Помимо колоректального рака у пациентов с синдромом Линча повышен риск развития опухолей и в других органах. Так, риск развития рака эндометрия составляет от 50 до 71%. Кроме того повышены риски развития рака почечной лоханки, мочевого пузыря, мочеоточника, яичников, желудка, тонкой кишки; могут развиваться опухоли головного мозга (глиобластомы) и сальных желез. Часть исследователей подчеркивают повышенный риск развития рака поджелудочной железы, однако, другие авторы их опровергают [4]. Не вполне ясной представляется ситуация по поводу риска возникновения рака молочной железы при синдроме Линча. С одной стороны, некоторые авторы считают, что риск развития этой опухоли составляет 18%, вместе с тем, эти данные не находят подтверждения при анализе регистров семей с синдромом Линча [9, 10]. В некоторых работах описан риск развития рака простаты в 2–2,5 раза выше, чем в общей популяции [11]. Вероятность развития сарком при синдроме Линча существует, однако точные значения риска пока не установлены. Крайне редко у пациентов при физикальном осмотре могут выявляться такие кожные проявления, как кератоакантомы и пятна цвета кофе с молоком [4].

Синдром Мюир—Торре, редкий вариант синдрома Линча, диагностируется у пациентов и/или семьи, в которой наряду с неполипозным колоректальным раком имеются новообразования сальных желез (аденомы и аденокарциномы) и/или волосяного фолликула [12]. Другим редким вариантом синдрома Линча является синдром Тюрко, который диагностируют в том случае, когда у пациента или в его семье, выявляется опухоль головного мозга (глиобластома) [13].

Генетические нарушения при синдроме Линча

В 1990–2000 годы в семьях пациентов со случаями наследственного неполипозного колоректального рака были картированы гены, мутации в которых приводят к развитию заболевания [4]. Это гены системы репарации ДНК (Mismatch Repair system — MMR). Данная система приводит к исправлению ошибок между некомплементарными основаниями, которые возникают при скользянии ДНК-полимеразы во время репликации.

Таким образом, выполняются функции поддержания целостности генома и супрессии опухоли [14]. К системе репарации ДНК относятся гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1* и некоторые другие. Однако в большинстве случаев (90–95%) у пациентов с синдромом Линча мутации обнаруживаются в первых трех генах [15]. Частота встречаемости мутации в генах системы MMR у европейцев составляет 1:500 — 1:1000. Таким образом, до 1 000 000 человек в Европе могут быть носителями патогенной мутации [16].

Ген *MLH1* (mutL homolog 1) располагается на 3 хромосоме в участке 3p22.2, включает 19 кодирующих экзонов и 18 интронов. Ген *MSH2* (mutS homolog 2) лежит на хромосоме 2 в регионе 2p21-p16, включает 16 экзонов и 15 интронов. Ген *MSH6* (mutS homolog 6) находится также на 2 хромосоме в регионе 2p16.3, включает 10 экзонов и 9 интронов. Ген *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2 (*S. cerevisiae*)) располагается на хромосоме 7 в регионе 7p22.1 и включает 15 экзонов и 14 интронов.

Белки MSH2 и MSH6 образуют гетеродимер, который во время скользяния по молекуле ДНК обнаруживает петли инсерции/делеции, возникающие во время репликации ДНК. Когда выявляется ошибка в последовательности нуклеотидов к этому комплексу присоединяется гетеродимер, состоящий из белков MLH1 и PMS2. В дальнейшем комплекс, включающий все 4 белка, привлекает экзонуклеазы, и совместно с ними исправляет измененные участки ДНК [14].

Наконец, еще одним геном, мутации в котором приводят к развитию заболевания, является ген *EPCAM*, продукт которого вовлечен в эпителиальную клеточную адгезию, а также принимает участие в пролиферации. Данный ген располагается непосредственно перед геном *MSH2* и делеция 3' конца гена *EPCAM* приводит к эпигенетическому гиперметилированию промотора гена *MSH2*, вызывая синдром Линча [17].

Инактивация одного из генов системы репарации ДНК приводит к возникновению в опухоли с микросателлитной нестабильностью (МСН). МСН представляет собой уменьшение или увеличение количества мономеров в микросателлитных повторах (коротких tandemных повторов размером от 1 до 6 нуклеотидов) на протяжении всей молекулы ДНК. Важно подчеркнуть, что 12% всех случаев спорадических колоректальных злокачественных опухолей являются микросателлитно-нестабильными. В большинстве спорадических случаев наличие МСН в опухоли обусловлено гиперметилированием промоторного участка обеих копий гена *MLH1* [18]. В таких опухолях довольно часто (40–50%) встречается соматическая мутация p.V600E (с.1799T>A) в онкогене *BRAF* [19]. Более 90% опухолей пациентов с синдромом Линча также имеют МСН [20]. Возникновение МСН в опухоли таких больных обусловлено наличием unaследованной мутации в одной копии гена системы MMR, а также инактивацией второй копии. Данная инактивация может происходить вследствие различных

механизмов: большая делеция, метилирование промоторного участка, а также точковые мутации (последний вариант является наиболее редким) [21]. Крайне важно подчеркнуть, что МСН выявляется только в половине аденом на этапе доброкачественного течения заболевания у пациентов с синдромом Линча. Таким образом, микросателлитная нестабильность в аденоме — не столь надежный критерий для скрининга синдрома Линча, как МСН в опухолях [22]. При этом в опухолях пациентов с синдромом Линча практически не встречается соматической мутации в гене *BRAF*. Этот факт можно использовать для дифференциальной диагностики sporadических и наследственных опухолей с МСН [19].

Для определения МСН в опухоли пациентов с подозрением на синдром Линча с 1997 года применяются различные панели, которые включают от одного до десяти микросателлитных маркеров [20]. Наиболее часто используются панели, в которые входят 5 микросателлитных маркеров, среди которых могут быть как мононуклеотидные, так и динуклеотидные. Так, предложенная в 1998 году панель для исследования МСН включала 2 мононуклеотидных (*BAT25* и *BAT26*) и три динуклеотидных маркера (*D2S123*, *D5S346* и *D17S250*) [23]. В 2002 году была разработана другая панель, включающая все 5 только мононуклеотидных маркеров (*BAT25*, *BAT26*, *NR-21*, *NR-22* и *NR-24*) [24]. В настоящее время наиболее часто используются именно две эти панели. При этом в случае, когда нестабильными являются более 30% маркеров, принято говорить о МСН высокого уровня, если нестабильны менее 30% — низкого уровня, если все маркеры не изменены — говорят, что опухоль микросателлитно-стабильна [20]. Известно, что у пациентов с синдромом Линча, который обусловлен мутациями в генах *MLH1* и *MSH2*, опухоли, как правило, имеют высокий уровень МСН, а опухоли пациентов, имеющих мутации в гене *MSH6* могут иметь низкий уровень МСН [25]. Чувствительность теста для определения МСН при мутациях в генах *MLH1* и *MSH2* составляет 80–91%, а при мутациях в генах *MSH6* и *PMS2* — 55–77%; специфичность — 90% [26].

Наследуемые мутации при синдроме Линча

К генам, в которых наиболее часто выявляют гетерозиготные наследуемые мутации при синдроме Линча, относятся гены системы репарации ДНК: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. По разным оценкам, от 70% до 90% герминальных мутаций встречается в генах *MLH1* и *MSH2*, оставшиеся 10–30% приходится на гены *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* [27].

В настоящее время существует несколько баз данных с мутациями в генах системы MMR и *EPCAM*. Наиболее известной является база данных InSiGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours), которая заполняется с 1996 года и включает наибольшее количество вариантов. Частота уникаль-

ных наследственных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, согласно данным этой базы, составляет 40%, 34%, 18% и 8% соответственно [15]. Довольно часто мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* приводят к появлению укороченного белка (в основном это нонсенс-мутации и вставки/делеции). Доля миссенс-мутаций во всех генах может составлять от 30% до 60%. При этом спектр наследуемых вариантов для каждого гена различается. В гене *MLH1* в 42% случаев встречаются нонсенс-мутации и вставки/делеции, еще 40% — миссенс-мутации, 11% — мутации сайта сплайсинга, 7% — большие перестройки. В гене *MSH2* в 51% случаев встречаются нонсенс-мутации и вставки/делеции, 31% — миссенс-мутации, 9% — мутации сайта сплайсинга, 9% — большие перестройки. В гене *MSH6* в 46% случаев встречаются нонсенс-мутации и вставки/делеции, 49% — миссенс-мутации, 3% — мутации сайта сплайсинга, 2% — большие перестройки [28].

В большинстве случаев мутации в генах MMR являются наследуемыми, а частота мутаций *de novo* составляет 2,3% [29]. Довольно часто мутации являются уникальными, характерными для конкретной семьи, хотя встречаются и повторяющиеся варианты, которые могут как возникать *de novo*, так и иметь эффект основателя. Так, одна из наиболее частых мутаций в гене *MSH2* с.942+3A>T в некоторых популяциях имеет эффект основателя [30], а в других — возникает *de novo* [31]. На данный момент около 50 мутаций в генах MMR имеют доказанный эффект основателя и в некоторых популяциях их частота может составлять до 50% от всех выявленных патогенных вариантов [32].

Методы отбора пациентов для диагностики синдрома Линча

В 1990 году Международная совместная группа по наследственному неполипозному колоректальному раку предложила первые критерии поиска пациентов с синдромом Линча, которые обозначили как Амстердамские критерии I, так как они принимались в этом голландском городе [33]. Они включали:

- трех или более родственников, один из которых имеет первую степень родства по отношению к остальным двум, с гистологически подтвержденными колоректальными опухолями. Семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен;
- колоректальный рак встретился как минимум в двух поколениях;
- развитие колоректального рака хотя бы у одного родственника в возрасте моложе пятидесяти лет.

У пациента предполагался синдром Линча только в том случае, если все эти критерии соблюдались одновременно. Однако данные критерии были слишком строгими, что привело в 1999 году к их изменению в сторону большей чувствительности [34] (Амстердамские критерии II):

- наличие трех или более родственников, один из которых имеет первую степень родства по отношению к остальным двум, с гистологически подтвержденными опухолями толстой кишки, эндометрия, тонкой кишки, мочеточника, почечной лоханки. Семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен;

- рак встретился как минимум в двух поколениях;
- развитие рака хотя бы у одного родственника в возрасте моложе пятидесяти лет.

Большинство экспертов в настоящее время в спектр опухолей, характерных для синдрома Линча, склонны включать опухоли яичников, желудка, гепатобилиарной системы и мозга [4].

В 1996 году американскими исследователями были предложены оригинальные критерии, которые в 2004 году были пересмотрены (рекомендации Бетезда), один из пунктов которых указывал на необходимость изучения МСН в опухолевом образце [20]:

- колоректальный рак, диагностированный у пациента моложе 50 лет;
- наличие у пациента синхронного или метакронного колоректального рака или других опухолей, ассоциированных с синдромом Линча;
- колоректальная опухоль с МСН у пациента моложе 60 лет;
- колоректальный рак у пациента и случай опухоли, ассоциированной с синдромом Линча, у его родственника 1 степени родства в возрасте до 50 лет;
- колоректальный рак у пациента и его родственника из 2 и более поколений, независимо от возраста.

В настоящее время для поиска пациентов с синдромом Линча, как правило, используются Амстердамские критерии II и пересмотренные рекомендации Бетезда. Анализ нескольких литературных источников продемонстрировал, что Амстердамские критерии II имеют чувствительность 22% и специфичность 98% [35]. Чувствительность и специфичность рекомендаций Бетезда составляет 82% и 77% соответственно [36]. При этом данные различных групп исследователей демонстрируют, что даже применение наименее строгих клинических рекомендаций Бетезда не позволяет выявить до 28% пациентов с синдромом Линча [37].

В 2014 году в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России были предложены собственные критерии поиска российских пациентов с синдромом Линча, которые предполагали исследование МСН в опухолевой ткани толстой кишки у пациентов в возрасте моложе 45 лет, или у больных, страдающих колоректальным раком, в семье которых отмечено наличие 2 и более случаев Линч-ассоциированных опухолей у кровных родственников [38].

В 2009 году Ф. Кастринос с соавторами предложил для поиска пациентов с синдромом Линча небольшую анкету, которая включала всего 3 вопроса:

1. У Вас есть родственник первой степени (мать, отец, брат, сестра или ребенок) с любым из следующих диагнозов в возрасте до 50 лет:

- рак толстой кишки, матки, яичников, желудка, тонкой кишки, мочевыводящих путей (почек, мочеточников, мочевого пузыря), желчных протоков, поджелудочной железы, или мозга?

2. Был ли у Вас один из следующих диагнозов в возрасте до 50 лет:

- рак толстой кишки;
- полипы толстой кишки?

3. Были ли в Вашей семье 3 и более случаев колоректального рака?

В случае положительного ответа на любой из этих вопросов, каждому индивидууму предлагалось клиническое и генетическое исследование. Чувствительность данной анкеты составила 77% [39].

К настоящему моменту предложено несколько компьютерных программ для поиска пациентов с синдромом Линча: MMRpredict, MMRpro и PREMM [40].

Модель «MMRpredict» для расчета риска наличия синдрома Линча использует такие клинические данные пациента, как пол, возраст развития колоректального рака, локализация опухоли (проксимальная или дистальная), наличие синхронно-метакронных опухолей. Кроме того выясняется наличие у больного родственников с опухолями и возраст постановки диагноза у них. Чувствительность и специфичность данной модели составляет 69% и 90% соответственно [40].

Компьютерная программа «MMRpro» анализирует персональную и семейную историю рака толстой кишки и эндометрия, возраст установления диагноза, а также, в случае наличия, данные молекулярного тестирования генов MMR, с целью расчета риска развития определенного рака у носителя мутации и его родственников. Чувствительность и специфичность программы составляет 89% и 85% соответственно [40].

Модель «PREMM» изучает пол пациента, персональную и семейную историю рака толстой кишки, эндометрия и других опухолей. При этом она рассчитывает вероятность обнаружения мутации в гене *MLH1*, *MSH2* или *MSH6*. Анализ точности этой модели показал чувствительность 90% и специфичность 67%. Использование этой модели для оценки риска развития синдрома Линча в общей популяции считается экономически эффективным [40].

Клинический и молекулярный мониторинг и лечебная тактика при синдроме Линча

В случае обнаружения наследуемой мутации в одном из генов MMR у пациента, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование всех его кровных родственников, что позволит проводить клинический мониторинг всех носителей аналогичного патогенного варианта в семье, а также разработать для них персона-

фицированную хирургическую тактику в случае возникновения опухоли [4].

Так как наиболее часто у пациентов с синдромом Линча развивается колоректальный рак, всем носителям мутации необходимо выполнение эндоскопического обследования толстой кишки с периодичностью 1 раз в 1—2 года начиная с 20—25 лет. Если в семье был случай развития рака в возрасте до 25 лет, то проведение первого обследования толстой кишки необходимо начинать у родственников на 2—5 лет раньше данного возраста [4]. Колоректальный скрининг позволил снизить на 65—72% смертность пациентов с синдромом Линча от РТК по сравнению с носителями мутации, которые отказались от регулярного проведения колоноскопии [41]. Необходимо отметить, что колоректальный рак у носителей мутации в генах *MSH6* и *PMS2* развивается позже, чем у носителей мутаций в генах *MLH1*, *MSH2* и *EPCAM*. Проведение колоноскопии у носителя мутации в гене *MSH6* необходимо начинать с 30 лет, а при мутации в гене *PMS2* — с 35 лет (если в семье не описаны опухоли, возникшие в более раннем возрасте) [4].

В случае развития колоректального рака или малигнизированных полипов, которые не могут быть удалены при колоноскопии, у пациента с подтвержденной наследуемой мутацией показано выполнение колэктомии с илеоректальным анастомозом [4]. Это обусловлено тем обстоятельством, что риск метастазирования колоректального рака после проведения типичной резекции составляет 16—19% уже в первые 10 лет после операции даже у тех пациентов, которым выполнялись регулярные обследования толстой кишки, а с возрастом этот риск только возрастает [7]. Хотя в большинстве случаев опухоль у больных с синдромом Линча развивается в правых отделах толстой кишки, по данным некоторых авторов до 20% случаев рака может возникать в прямой кишке. В таких случаях необходимо рассматривать возможность выполнения колпроктэктомии [4].

Часть исследователей указывает, что при развитии первого колоректального рака у носителя мутации после 60 лет возможно проведение резекции в обычном объеме. При этом важно отметить, что вопрос об объеме оперативного вмешательства всегда необходимо обсуждать с пациентом, так как именно за ним остается окончательное решение [4].

На втором месте по частоте встречаемости после колоректального рака у пациентов с синдромом Линча располагается рак эндометрия. Риск его развития составляет от 21% до 60%, а возраст возникновения, как правило, колеблется от 48 до 62 лет. Мутации у пациентов с раком эндометрия в основном встречаются в генах *MSH2* и *MSH6* [42]. В качестве скрининговых мероприятий, направленных на поиск раннего рака эндометрия у носительниц мутаций в генах *MMR*, им предлагается проведение ультразвукового обследования, осмотр гинеколога и исследование маркера СА-125 ежегодно начиная с возраста 30—35 лет. Риск развития рака яични-

ков у пациенток с синдромом Линча составляет от 0,3% до 20%, поэтому всем носительницам мутации также показано выполнение ежегодного УЗИ с 30—35 лет. При этом носительницам мутации, которые уже не планируют заводить детей, а также по достижении 40 лет с целью снижения риска развития рака эндометрия и яичников рекомендовано профилактическое хирургическое удаление этих органов [4].

Часть исследователей указывают на повышенный до 13% риск развития рака желудка при синдроме Линча, однако этот показатель значительно ниже (от 5 до 8%) у пациентов из США и стран Западной Европы. Большинство случаев рака желудка у больных с синдромом Линча представлено интестинальным типом, возможное развитие которого можно отслеживать при проведении гастроскопии. Согласно некоторым данным, у 26% и 14% пациентов с синдромом Линча были выявлены такие предшественники рака желудка, как инфекция *Helicobacter pylori* и кишечная метаплазия соответственно [43]. Для скрининга рака желудка, пациентам с синдромом Линча рекомендовано выполнение эзофагогастро-дуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка с 30—35 лет каждые 2—3 года, а также проведение иррадикации инфекции *Helicobacter pylori* в случае ее обнаружения [4].

У мужчин, имеющих мутацию в гене *MSH2*, описан риск развития рака органов мочевыделительной системы с частотой от 0,2% до 25%. Наиболее часто встречается рак мочевого пузыря, а также почечной лоханки и мочевого пузыря. В качестве скрининговых мероприятий носителям мутации в гене *MSH2* рекомендован ежегодный анализ мочи с 30—35 лет [4].

Существуют противоречивые данные по поводу риска развития рака молочной железы. Так исследование, проведенное в Великобритании в 121 семье с генетически подтвержденным синдромом Линча продемонстрировало повышенный до 18,2% риск развития опухоли у носительниц мутации в гене *MLH1*, но при мутациях гена *MSH2* эти данные не подтверждались [44]. При этом, по данным немецких и голландских авторов, отмечен умеренный риск — до 14% у пациенток с любыми мутациями в генах *MMR* [9]. Тем не менее, пациенткам с синдромом Линча не рекомендовано дополнительных скрининговых мероприятий по поводу рака молочной железы сверх тех, которые проводятся в общей популяции [4].

Проведение скрининга рака поджелудочной железы и простаты в настоящее время не представляется целесообразным [4].

Факторы, влияющие на риск развития рака при синдроме Линча

Проспективное исследование 386 пациентов с синдромом Линча продемонстрировало, что курящие лица имели повышенный риск развития колоректальных аденом (HR = 6,13; ДИ 2,84—13,22) по сравнению с теми,

кто бросил курить (HR = 3,03; ДИ 1,49–6,16), а также с некурящими [45]. Другое проспективное исследование, проведенное у 486 пациентов показало, что избыточный вес тела (индекс массы тела >25 кг/м²) также повышает риск развития колоректальных аденом (HR = 8,72; ДИ 2,06–36,96), однако эти данные были характерны только для мужчин [46].

В качестве профилактики колоректального рака у пациентов с синдромом Линча им рекомендован ежедневный прием аспирина. Так, завершившееся к настоящему моменту крупномасштабное исследование CAPP2 (Colorectal/Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2), в котором участвовали 937 пациентов с синдромом Линча из 43 центров, продемонстрировало, что у лиц принимавших 600 мг аспирина в день на протяжении не менее 4 лет, снижается риск развития колоректального рака на 63% (p = 0,008). Сходный эффект наблюдался и в отношении других опухолей, характерных для синдрома Линча [47]. В настоящее время проводится рандомизированное мультицентровое исследование CAPP3, которое должно установить оптимальную эффективную ежедневную дозу аспирина. В данном исследовании принимает участие уже 3000 чел., имеющих мутацию в одном из генов системы MMR, которые разделены на 3 группы, дозировки препарата для которых составляют 100, 300 и 600 мг соответственно. Завершение данного исследования и публикация его окончательных результатов планируется авторами в 2021 году [48].

Химио- и таргетная терапия при синдроме Линча

Опухоли, возникающие у пациентов с синдромом Линча, характеризуются МСН. При этом известно, что при колоректальном раке наличие МСН сопровождается лучшей выживаемостью, не зависящей от каких-либо других факторов прогноза, включая стадию развития опухоли (HR, 0,42; 95 ДИ 0,27–0,67; P<0,001) [8]. Подобные опухоли реже, чем остальные метастазируют как в регионарные лимфоузлы, так и в отдаленные органы. Так, у пациентов со второй стадией sporadического колоректального рака МСН встречается в 22% случаев, при третьей — в 12%, а при четвертой — только в 2% [49].

У пациентов со sporadическим колоректальным раком для химиотерапии наиболее часто используются такие препараты, как 5-фторурацил (встраивается в молекулу ДНК с образованием пары FU/G с целью ее дальнейшего устранения) [50], оксалиплатин (останавливает репликацию ДНК в опухолевых клетках) [51] и иринотекан (ингибирует топоизомеразу I) [52].

Вместе с тем в группе больных со второй стадией заболевания, в чьих опухолях обнаружена МСН, не отмечено увеличения как безрецидивной, так и общей выживаемости при применении 5-фторурацила, что свидетельствует об отсутствии целесообразности его применения в монорежиме у такого рода больных [53]. При этом

для пациентов с третьей и четвертой стадиями заболевания, имеющих микросателлитно-нестабильные опухоли, продемонстрирована более высокая эффективность применения 5-фторурацила и его комбинации с лейковорином по сравнению с пациентами, у которых были микросателлитно-стабильные опухоли [54].

Исследования препарата оксалиплатин, проведенные у пациентов с микросателлитно-нестабильными опухолями, не показали снижения его эффективности по сравнению с результатами, полученными у остальных пациентов [55]. При этом было показано, что у пациентов с третьей стадией заболевания, имеющих МСН в опухоли, была значительно выше (p = 0,01) безрецидивная выживаемость при использовании схемы FOLFOX (включающей 5-фторурацил и оксалиплатин), по сравнению с терапией 5-фторурацилом и лейковорином [56].

Интересными представляются данные, которые были получены у пациентов с третьей стадией заболевания относительно препарата иринотекан. У больных с МСН в опухоли была показана большая эффективность схемы FOLFIRI (включающей 5-фторурацил и иринотекан) по сравнению с использованием 5-фторурацила с лейковорином [57].

Наиболее перспективным препаратом, который может быть использован у пациентов с синдромом Линча, является пембролизумаб (pembrolizumab). Это гуманизованное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и лигандами PD-L1 и PD-L2, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Таким образом, оно блокирует сигнальный путь, известный как программируемая клеточная гибель (Programmed Death 1 (PD-1) PATHway), что привело к значительному клиническому эффекту у больных с меланомой, немелкоклеточным раком легкого, раком почки, мочевого пузыря и лимфомой Ходжкина [58]. Изначально была показана эффективность данного препарата только у каждого 33 пациента с колоректальным раком [59]. В дальнейших исследованиях выяснилось, что у пациентов с синдромом Линча наблюдается клинический ответ на использование данного препарата. Было показано, что частота объективного ответа составила 40% у пациентов, имеющих колоректальный рак с микросателлитной нестабильностью, и 0% — у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями. При этом показатели общей и безрецидивной выживаемости также были существенно выше у больных с МСН в опухоли. Полученные данные указывают на целесообразность применения препарата пембролизумаб именно у пациентов с синдромом Линча [58].

Заключение

Описанная клинико-генетическая картина пациентов с синдромом Линча указывает на целесообразность обязательного и как можно более раннего выявления та-

кого рода больных, что позволит разработать для них индивидуальную тактику как хирургического, так и химиотерапевтического лечения, а также будет способствовать проведению дальнейшего пожизненного клинического мониторинга, направленного на диагностику возможных злокачественных новообразований на ранней стадии заболевания. Кроме того необходимо выполнение ДНК-диагностики у всех кровных родственников пациента, для формирования групп риска с проведением пожизненного клинического мониторинга всех носителей патогенных мутаций.

Список литературы

1. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med.* 1913; 12: 546-555.
2. Семенов ДА, Ачкасов СИ, Цуканов АС, Сушков ОИ. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики. *Колорктология.* 2014; (3):57-61.
3. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). Clinical description of resource. *Cancer* 1985; 56(4):934-38.
4. Giardiello FM, Allen JI, Axilband JE et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2014 Aug;57(8):1025-48.
5. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. EPICOLON Consortium. Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. 2012 Oct 17;308(15):1555-65.
6. Perez-Cabornero L, Infante M, Velasco E et al. Genotype-phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Sep;28(9):1195-201.
7. Win AK, Parry S, Parry B et al. Risk of metachronous colorectal cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jun;20(6):1829-36.
8. Gryfe R, Kim H, Hsieh E et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000 Jan 13;342(2):69-77.
9. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4409-15.
10. Watson P, Vasen H, Mecklin J et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2008 Jul 15;123(2):444-9.
11. Raymond V, Mukherjee B, Wang F et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2013 May 10;31(14):1713-8.
12. Lynch H, Lynch P, Pester J et al. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med.* 1981 Apr;141(5):607-11.
13. Hamilton S., Liu B., Parsons R. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 30;332(13):839-47.
14. Gruber S. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):577-87.
15. Peltomaki P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam Cancer.* 2016 Jul;15(3):385-93.
16. Rahner N, Steinke V, Schlegelberger B et al. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). *Eur J Hum Genet.* 2010 Sep;18(9).
17. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome: literature review. 2013 Aug 12;11(1):9.
18. Geiersbach K, Samowitz W. Microsatellite instability and colorectal cancer. 2011 Oct;135(10):1269-77.
19. Deng G, Bell I, Crawley S, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):191-5.
20. Vasen H, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *Med Genet.* 2007 Jun;44(6):353-62.
21. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2197.e1-7.
22. Stoffel EM, Syngal S. Adenomas in young patients: what is the optimal evaluation? *Am J Gastroenterol.* 2005 May;100(5):1150-3.
23. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. 1998 Nov 15;58(22):5248-57.
24. Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. 2002 Dec;123(6):1804-11.
25. Wu Y, Berends M, Mensink R et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet.* 1999 Nov;65(5):1291-8.
26. Berg A, Armstrong K, Botkin J et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009 Jan;11(1):35-41.
27. Weissman S, Burt R, Church J, et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer Joint Practice Guideline. 2012 Aug;21(4):484-93.
28. Plazzer JP, Sijmons RH, Woods MO et al (2013) The InSiGHT database: utilizing 100 years of insights into Lynch syndrome. 2013 Jun;12(2):175-80.
29. Win AK, Jenkins MA, Buchanan DD et al. Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *J Med Genet.* 2011 Aug;48(8):530-4.
30. Froggatt NJ, Green J, Brassett C et al. A common MSH2 mutation in English and North American HNPCC families: origin, phenotypic expression, and sex specific differences in colorectal cancer. 1999 Feb;36(2):97-102.
31. Desai DC, Lockman JC, Chadwick RB et al. Recurrent germline mutation in MSH2 arises frequently de novo. 2000 Sep;37(9):646-52.
32. Ponti G, Castellsague E, Ruini C et al. Mismatch repair genes founder mutations and cancer susceptibility in Lynch syndrome. 2015 Jun;87(6):507-16.
33. Vasen H, Mecklin J, Khan P et al. The international Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 1991 May;34(5):424-5.
34. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1453-6.
35. Green R, Parfrey P, Woods M et al. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Mar 4;101(5):331-40.
36. Hampel H, Frankel W, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005 May 5;352(18):1851-60.

37. Perez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2012 Jun;61(6):865-72.
38. Цуканов АС, Поспехова НИ, Шубин ВП и соавт. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм непוליозного колоректального рака среди российских пациентов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; (24):78-84.
39. Kastrinos F, Allen J, Stockwell D et al. Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy. 2009 Jun;104(6):1508-18.
40. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.
41. Jarvinen H, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4793-7.
42. Stuckless S., Green J., Dawson L. et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. 2013 Apr;83(4):359-64.
43. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. 2002 May;37(5):574-7.
44. Barrow E., Robinson L., Alduaij W. et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations, *Clin Genet*. 2009 Feb;75(2):141-9.
45. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):241-7.
46. Botma A, Nagengast FM, Braem MG et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOlynch cohort study. 2010 Oct 1;28(28):4346-53.
47. Burn J, Mathers J, Bishop DT. Lynch syndrome: history, causes, diagnosis, treatment and prevention (CAPP2 trial) *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 2:39-47.
48. Burn J, Mathers J, Bishop D. Chemoprevention in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013 Dec;12(4):707-18.
49. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. 2009 Jan 27;100(2):266-73.
50. Fischer F, Baerenfaller K, Jiricny J. 5-fluorouracil is efficiently removed from DNA by the base excision and mismatch repair systems. *Gastroenterology*. 2007 Dec;133(6):1858-68.
51. Fink D., Zheng H., Nebel S. et al. In vitro and in vivo resistance to cisplatin in cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Res*. 1997 May 15;57(10):1841-5.
52. Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res*. 2001 Sep 1;61(17):6555-62.
53. Guastadisegni C., Colafranceschi M., Ottini L. et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: meta-analysis of colorectal cancer survival data. 2010 Oct;46(15):2788-98.
54. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS et al. Prognostic and predictive roles of highdegree highdegree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. 2007 Mar 1;25(7):767-72.
55. Vilar E, Scaltriti M, Balmana J et al. Microsatellite instability due to hMLH1 deficiency is associated with increased cytotoxicity to irinotecan in human colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2008 Nov 18;99(10):1607-12.
56. Zaanen A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. 2010 Apr;21(4):772-80.
57. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1814-21.
58. Le D, Uram J, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
59. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.