

Ю.Г. Паяниси, В.Ю. Сельчук, К.И. Жордания, Т.П. Казубская, А.Ю. Кашурников

СИМУЛЬТАННЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ЖЕНЩИН. ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Изучение больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями, а также их генеалогических данных позволило предположить, что полинеоплазия может быть одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдрома семейного аденоматоза толстой кишки, синдрома Линча и т.п.). Риск развития злокачественных новообразований значительно повышается при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair). У больных ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы мутации в генах системы репарации (MSH2, MLH1 и MSH6) были выявлены в 13 (37%) наблюдениях. Пятилетняя выживаемость больных раком толстой кишки III ст. с профилактической пангистерэктомией в анамнезе составила 83,3%, что значительно выше, чем у больных раком толстой кишки III ст. без пангистерэктомии (69,3%) и чем у больных раком толстой кишки с метастазами в яичниках (42%) ($p \leq 0,01$).

В семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и/или яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций необходимо проводить генетическое обследование. При этом ДНК-диагностику у больных ПМЗН, одними из которых является рак толстой кишки и рак эндометрия, следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6. Носителей мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований MSH2, MLH1, MSH6 следует относить к группе высокого риска по развитию злокачественных новообразований (ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы, солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций). Женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе следует производить симультанную профилактическую операцию: экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике следует решать ситуационно.

Ключевые слова: рак толстой кишки, первично-множественные злокачественные новообразования.

За последнее десятилетие возрос интерес к изучению феномена первичной множественности злокачественных образований (ПМЗН), что прежде всего, это связано с ростом заболеваемости. Так, если в России показатель заболеваемости ПМЗН на 2005 г. составил 8,3, то на 2010 г. — 11,2 на 100 000 населения [1, 4]. Большинство исследователей пытаются найти ответ на вопрос: являются ли развитие вторых и последующих опухолей самостоятельными заболеваниями, или это проявление генетически единого наследственного синдрома. Общность генетических систем детерминации различных опухолей может указать на наличие сходных механизмов канцерогенеза, познание которых является задачей современной онкологии.

Под ПМЗН в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган [4].

Считается, что чаще всего ПМЗН болеют женщины; и при этом у них в основном поражаются гормонозависимые органы репродуктивной системы (яичники, молочная железа и эндометрий). Подобный эффект часть исследователей связывают с эстрогенами и их стимулирующим действием на клеточную пролиферацию в вышеперечисленных мишенях [4]. С другой стороны, по имеющимся наблюдениям, ПМЗН могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдрома «раковых семей», Пейтца-Егерса, Линча и т.п.). Поэтому и риск развития полинеоплазии выше у лиц из наследственно отягощенных семей [3]. Очень часто при первично-множественном опухолевом поражении репродуктивной системы встречается синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) или синдром Линча 2.

Цель исследования: изучение клинических и генетических ассоциаций опухолей у больных ПМЗН репродуктивной системы и толстой киш-

ки (Линч 2) с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Материалы и методика

Для анализа использовались клинические, эпидемиологические, клинико-генеалогические, цитогенетические, молекулярно-генетические, генетико-математические методы исследования. Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в лаборатории наследуемых заболеваний Медико-генетического научного центра РАМН (проф. А.В. Карпухин, к.м.н. Н.И. Поспехова). Определение структурных вариантов ДНК генов системы репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*) проводили с использованием электрофоретического метода и молекулярной диагностики с использованием олигонуклеотидных биочипов с последующим подтверждением наличия мутации и выявлением ее характеристик путем секвенирования.

Результаты и обсуждение

За последние 15 лет в клиниках ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН находилась на лечении 581 женщина; было выявлено 989 ПМЗН органов репродуктивной системы. Анализируя семейный анамнез этих больных, мы обнаружили, что ПМЗН и доброкачественные новообразования у их родственников, как правило, имели одинаковую анатомическую локализацию. Например, в одной обследованной нами семье у больной был диагностирован ПМЗН тела матки и рак толстой кишки, а у ее матери и у ее сестры — миомы матки и полипозы толстой кишки. В семьях больных ПМЗН однотипные локализации опухолей были выявлены в 20 % наблюдений, а 16 % их родственников страдали полинеоплазией, что значительно превышает ее популяционную встречаемость (0,008 %). Кроме того, при изучении клинических ассоциаций совместного проявления различных форм опухолей у больных ПМЗН мы выявили следующие корреляции. При полинеоплазии злокачественные новообразования яичников чаще всего сочетались с опухолями молочной железы (38,63 % наблюдений), тела матки (30,0 % наблюдений) и органов желудочно-кишечного тракта (10,09 % наблюдений). Рак тела матки сочетался с карциномой яичников (33,33 %), органов желудочно-кишечного тракта (20,29 %), молочной железы (18,99 %), шейки матки (10,55 %), а злокачественные новообразования шейки матки — с опухолями молочной железы (21,48 %), органов желудочно-кишечного тракта (18,79 %), тела матки (16,78 %) и яичников (12,75 %).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило получить и статистически аргументировать сведения о генетической общности

совместного наследования и проявления при полинеоплазии таких форм опухолей как рак толстой кишки, молочной железы, яичников и эндометрия, что также можно объяснить существованием сходного генетического механизма канцерогенеза.

Эти данные особенно интересны онкологам-клиницистам, так как, если в отдельных семьях наблюдается накопление злокачественных опухолей вышеперечисленных локализаций, то у родственников достаточно высока вероятность первично-множественного поражения. И, наоборот, если у больного ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, то можно ожидать появления в этой семье аналогичных солитарных и/или множественных опухолей у родственников.

Как мы уже отметили, при ПМЗН репродуктивной системы довольно-таки часто встречается синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) или синдром Линча. До недавнего времени, пока еще не были идентифицированы гены, ассоциированные с этим синдромом, принадлежность к нему устанавливали на основании клинических признаков и семейного генетического анамнеза. В связи с этим, для диагностики синдрома были разработаны, так называемые Амстердамские критерии [3], которые подразумевают:

1. наличие в семье 3 и более родственников, пораженных РТК, один из которых — родственник первой степени родства;
2. последовательное поражение РТК родственников в двух поколениях;
3. один и более случаев РТК диагностирован у родственников в возрасте до 50 лет;
4. отсутствие полипоза в каждом случае РТК.

Согласно этим критериям, в нашем исследовании диагноз ННКРР был идентифицирован у 16 больных. В 14 других наблюдениях признаки этого синдрома не соответствовали строго установленным критериям, но у членов их семей наблюдались накопления рака в нескольких поколениях с основными локализациями в толстой кишке, эндометрии, молочной железе, яичниках, желудке, легком, поджелудочной железе, щитовидной железе. Кроме того, в этих семьях пробанды наиболее часто были поражены первично-множественным раком толстой кишки.

Тем не менее, наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных опухолей как множественных, так и солитарных, дает ДНК-диагностика. На сегодняшний день идентифицировано, по крайней мере, шесть ключевых генов системы репарации неспаренных оснований (*mismatch repair*): *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, функция которых заключается

главным образом в исправлении ошибок репликации ДНК и неточности репарации двуниевых разрывов. Результатом подобных ошибок и потери комплементарности нитей ДНК являются возникающие петли, которые можно распознавать с помощью комплекса белков *MSH2/MSH6* или *MSH2/MSH3*. Эти комплексы различаются по способности распознавать разные типы петель, образующиеся при замене оснований, инсерциях и делециях. Они притягивают к местам с измененной структурой ДНК комплексы белков *MLH1/PMS2* или *MLH1/MLH3*, которые привлекают экзо- и эндонуклеазы. Они, в свою очередь, выявляют аномальный фрагмент ДНК и активируют факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку дефекта и восстановление структуры ДНК.

Инактивация генов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair) сопровождается, как правило, нестабильностью микросателлитных последовательностей ДНК. Именно легко выявляемую микросателлитную нестабильность считают маркером инактивации любого из генов этой системы. Опираясь на данные мировой литературы, следует отметить, что мутации хотя бы одного из генов системы репарации: *MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*, увеличивают риск развития рака толстой кишки у женщин до 85%, рака эндометрия — до 30%, а рака яичников — до 10% [4].

Анализируя уже имеющиеся в канцер-регистрации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН данные, мы установили, что из 35 больных ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы мутации в генах системы репарации неспаренных оснований (*MSH2*, *MLH1* и *MSH6*) были выявлены в 13 (37%) наблюдениях. На основании клинических характеристик и семейной истории во всех этих 13 семьях был установлен синдром Линча. При этом только семь из них полностью отвечали Амстердамским критериям ННКР. Остальные 6 семей не совсем соответствовали строгим критериям классификации: у них отмечалось только накопление в нескольких поколениях РТК и рака эндометрия. При наличии мутаций в генах *MSH2* или *MLH1* в семьях чаще выявлялись РТК — 35 наблюдений, рак эндометрия — 10 наблюдений и 3 наблюдения рака желудка. При наличии мутаций в гене *hMSH2* в 3 семьях были выявлены 3 наблюдения рака молочной железы, по 1 наблюдению рака легкого и лимфосаркома, а также рак эндометрия, рак яичников и рак желудка. Кроме того, в трех семьях с мутациями в гене *MLH1* также наблюдался РМЖ, а рак эндометрия при этом был первой из первично-множественных опухолей, также как и у 1 из членов другой семьи с последовательным развитием 4

метакронных множественных опухолей. Для наглядности приведем клинический пример.

На рис.1 представлена родословная больной Н., у которой были выявлены сочетанные ПМЗН: в возрасте 28 лет — рак восходящего отдела поперечно-ободочной кишки, в возрасте 33 лет — синхронные рак эндометрия и рак слепой кишки. У ее отца (II-4) в возрасте 49 лет был выявлен рак слепой кишки, а в возрасте 59 лет — рак поперечно-ободочной кишки, от прогрессирования которого он умер в возрасте 62 лет. Родная тетя пациентки (II-3) умерла в возрасте 60 лет от рака молочной железы. В лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН было проведено ДНК-тестирование, на основании которого у самой больной и ее 23-летней дочери (IV-1) была выявлена герминальная мутация гена *MLH1*(67delG). Дочь пациентки включили в группу риска по развитию злокачественных опухолей указанных выше локализаций, и она наблюдается в Медико-генетическом научном центре РАМН.

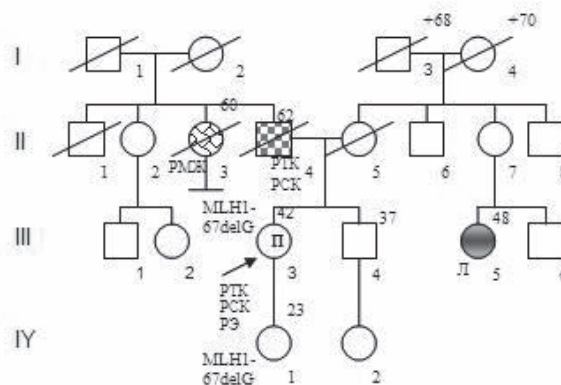


Рис. 1. Родословная больной Н. (42 г.).

Приведенная родословная еще раз подтвердила тот факт, что синдром ННКРР в семьях может проявляться как ПМЗН толстой кишки и репродуктивной системы, так и в виде солитарных опухолей таких же локализаций. Можно предположить, что возникновение большинства опухолей ПМЗН при синдроме ННКРР связано с наличием мутаций в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*. Поэтому изучение спектра мутаций для каждой из наблюдаемых клинических форм проявления этого синдрома приведет к выявлению более точных корреляции между установленными мутациями и отдельными фенотипами проявления заболевания, а также будет способствовать разработке новых скрининговых программ. Так, проведенный нами анализ описанных 13 семей показал, что рак эндометрия чаще встречается в семьях при наличии мутаций в генах *MLH1* и *MSH6*, чем в семьях с мутацией *MLH2*. Аналогичные данные получены в других популяциях. В частности, по

данным Rossel M. и соавт., в семьях с мутацией в гене MSH6 рак эндометрия встречается гораздо чаще, чем в семьях с мутациями в генах MSH2, MLH1 [7]. Особый интерес вызывает исследование Geary J. и соавт [3], которое показало, что у носителей мутаций гена MSH6 риск возникновения рака эндометрия достигает 71% [5]. Отсюда следует, что первично-множественный рак толстой кишки и рак эндометрия у больного, а также накопление у родственников в отдельных семьях солитарных злокачественных опухолей толстой кишки и тела матки может стать основанием для проведения ДНК-диагностики мутаций в генах MSH6 и MLH1. Кроме того, наследственные формы солитарного рака имеют повышенный риск развития второй первичной опухоли. Выявление подобных мутаций особенно важно не только для самих больных, у которых уже диагностировано онкологическое заболевание, но прежде всего, для их здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая патология, но уже идентифицирована мутация и возникла необходимость определить степень риска развития рака указанных локализаций. Таким образом, мутации в генах MSH2, MLH1, MSH6 необходимо выявлять в семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и/или яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций. При этом ДНК-диагностику у больных ПМЗН, одними из которых является рак толстой кишки и рак эндометрия, следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6.

Полученные данные еще раз доказывают, что ПМЗН вообще и при синдроме ННКРР, в частности, являются гетерогенными заболеваниями. Это подтверждается, прежде всего, участием генетических факторов в их возникновении и развитии, а также разнообразием их фенотипических проявлений, выражающихся в ассоциации различных форм опухолей: толстой кишки и женских репродуктивных органов.

Таким образом, проведенный нами клинический и генетический анализ показал, что риск развития полинеоплазии тесно связан с наследственной предрасположенностью и, как правило, ассоциируется с наследственными синдромами. При этом поражаются, как правило, органы одних и тех же анатомических областей: толстой кишки и репродуктивной системы.

Кроме того, нарушения функции генов MSH2, MLH1, MSH3, MSH6 и PMS2 приводят к возникновению и развитию не только наследственных форм злокачественных новообразований. Они могут обнаруживаться при некоторых спорадических (ненаследственных) опухолях, правда, значительно реже (<2% наблюдений); в частности, при злокачественных опухолях тол-

стой кишки, раке желудка и эндометрия, а также при некоторых других заболеваниях [3].

Идентификация этих генетических нарушений открывает новые возможности для выявления лиц с высоким риском развития злокачественных опухолей, позволяет перевести на новый уровень работу медико-генетического консультирования и разрабатывать наиболее эффективную стратегию по профилактике онкологических заболеваний.

Не менее важными с клинической точки зрения оказались достаточно неожиданные результаты, полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН при исследовании метастазирования рака толстой кишки в органы малого таза. В связи с техническими трудностями, наличием миом матки и кист яичников пациенткам, страдающим раком толстой кишки, одномоментно были выполнены симультанные операции в объеме экстирпации матки с придатками. При тщательном гистологическом исследовании было обнаружено, что у 17% больных, т.е. практически у каждой пятой пациентки, были выявлены метастазы в яичниках, а у 25% из них наряду с поражением яичников имело место поражение метастазами миометрия [2]. С учетом этих фактов нам кажется целесообразным всем женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе производить профилактическую симультанную операцию: экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике следует решать ситуационно.

Для доказательства приведем результаты проведенного нами исследования, которое включало 115 женщин, страдающих раком толстой кишки. Всем им задолго до основного заболевания была выполнена пангистерэктомия по поводу не связанных с онкологией гинекологических заболеваний (миомы матки, доброкачественные кисты придатков, пиосальпинкс и так далее). У большинства пациенток (59 (51,3%)) этой группы рак толстой кишки был выявлен на начальных I-II стадиях, у 16 (13,9%) больных — в IV стадии. Однако у 40 из них был диагностирован рак толстой кишки III стадии. Мы сочли целесообразным сравнить 5-летнюю выживаемость больных именно III стадии, поскольку это наиболее интересно для клиницистов: больные начальными стадиями рака толстой кишки в основном всегда имеют благоприятный прогноз и сравнение их выживаемости не будет наглядным, кроме того, в России высокий процент больных с впервые выявленными запущенными стадиями этого заболевания (около 60% по данным ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Диаграмма (рис. 2) ясно показывает, что 5-летняя выживаемость больных раком толстой



Рис. 2. Выживаемость больных раком толстой кишки III стадии.

кишки III стадии, которым была произведена профилактическая пангистерэктомия, значительно выше и составила 83,3%, чем в группе больных раком толстой кишки III стадии без пангистерэктомии — 69,3% (SEER) и существенно отличается от выживаемости больных раком толстой кишки с метастазами в яичниках — 42% (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН) ($p \leq 0,01$) [2].

Заключение

1. В семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и/или яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций необходимо проводить генетическое обследование с целью выявления мутаций в генах MSH2, MLH1, MSH6. При этом ДНК-диагностику у больных ПМЗН, одними из которых являются рак толстой кишки и рак эндометрия, следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6.

2. Носителей мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований MSH2, MLH1, MSH6 следует относить к группе высокого риска по развитию злокачественных новообразований (ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы и солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций).

3. Всем женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе следует производить симультанную профилактическую операцию: экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике следует решать ситуационно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18-23.

2. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Полинеоплазия или метастазы? // Архив пат. — 2006. — № 4. — С. 16-20.
3. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований // Росс. онкол. журн. — 2007. — № 2. — С. 4-9.
4. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак: за и против // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 10-16.
5. Geary J, Sasieni P, Houlston R. et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) // Fam Cancer. — 2008. — Vol. 7. — P. 163-172.
6. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. Cancer Res. — 2009. — Vol. 69. — P. 5269-5284.
7. Rossel M, Schuffenecker I, Schlumberger M, et al. Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET proto-oncogene in French MEN 2B families. // Hum Genet. — 1995. — V.95. — P. 403-406.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

*Yu.G.Payanidi, V.Yu.Selchuk, K.I.Zhordania,
T.P.Kazubskaya, A.Yu.Kashurnikov*

Simultaneous prophylactic surgery for colon cancer in women.

Point of view of gynecologist

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

A 5-year survival of patients with Stage III colon cancer with prophylactic panhysterectomy in anamnesis was 83.3%, significantly higher than that of patients with Stage III colon cancer without panhysterectomy (69.3%) and than in colon cancer patients with metachronous ovarian metastases (42%). In families of patients with primary multiple malignant tumors (PMMT) of colon, endometrium and/or ovaries as well as in cases of accumulation in the same family of solitary tumors of the above locations it is necessary to carry out genetic

testing to identify mutations in genes MSH2, MLH1, MSH6. Carriers of mutations in genes of mismatch repair MSH2, MLH1, MSH6 should be assumed to the high-risk group for the development of malignancies both PMMT of colon and organs of the female reproductive system and solitary tumors of the above locations. All women suffering from colon cancer, especially in the presence of mutations in genes of mismatch repair, in pre- and menopause should be undergone simultaneous prophylactic surgery: panhysterectomy. The question about the greater omentum should be decided situationally.

Key words: colon cancer, primary multiple malignant tumors.