



УДК 618.11-006.6:575.113

О. В. Лук'янчук

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПАТОГЕНЕЗУ СИНДРОМІВ LYNCH I ТА II

Одеський державний медичний університет

Згідно із сучасними поглядами, спадковий неполіпозний колоректальний рак (СНКРР), або синдром Lynch, — захворювання з автосомно-домінантним типом успадковування. Актуальність захворювання обумовлена, насамперед, порівняно рідкою зустрічальністю у популяції синдрому Лінча, який характеризується розвитком раку товстої кишки у кількох поколіннях, молодим (до 45 років) віком пацієнтів, переважним ураженням правобічних відділів товстої кишки (у 70 % — проксимальний відділ і селезінковий кут), високою частотою розвитку синхронних (0–6 міс. після встановлення первинного діагнозу) і метакронних (більше 6 міс.) пухлин, а також виникненням інших злоякісних новоутворів: раку тіла матки, раку яєчників, раку шлунка (переважно у країнах Азії), раку молочної залози, раку підшлункової залози, пухлин мозку й гепатобіліарної системи. Крім того, у деяких хворих на СНКРР можуть розвиватися аденоми й карциноми сальних залоз, множинні керактоакантоми й пухлини черевної порожнини [1; 3; 4].

Що ж є сьогодні синдроми Lynch I та Lynch II — міф чи реальність? Яка насправді частота зустрічальності даної патології у популяції? І чи дійсно слід розрізняти синдром Lynch I та II типу або ж це послідовні етапи одного і того самого диз-

регуляційного процесу — порушення саногенетичних механізмів організму жінки? Які закономірності їхнього розвитку з урахуванням успіхів у дослідженнях молекулярної генетики даної патології? На всі ці питання неможливо відповісти в одній статті, але спробуємо систематизувати і проаналізувати основні дані вітчизняної і зарубіжної літератури та визначити векторність у напрямку досліджень розглянутої групи синдромів.

Історія синдрому Lynch починається у 1895 р., коли патологоанатом з Мічиганського університету А. Warthin описав родовід родини G., у якій родичі чотирьох поколінь страждали на рак товстої кишки, шлунка, тіла матки, яєчників і молочної залози. Пізніше Н. Lynch (1966) описав подібні клініко-генетичні ознаки у двох родинах. Через 40 років у родині G. була ідентифікована гермінальна мутація гена MSH2, що підтвердило спадкову етіологію синдрому.

Сьогодні в усьому світі при постановці генетичного діагнозу СНКРР користуються Амстердамськими критеріями, запропонованими у 1991 р. інтернаціональною дослідницькою групою з вивчення СНКРР:

— наявність у сімейному анамнезі не менше трьох родичів у двох поколіннях, що страждають на рак товстої кишки;

— молодий (до 45 років) вік розвитку хвороби у одного з родичів;

— наявність хворих I ступеня споріднення;

— відсутність поліпів шлунково-кишкового тракту.

Поєднання злоякісних новоутворів жіночої репродуктивної системи і шлунково-кишкового тракту в сімейному анамнезі пробанда також підтверджує синдромальну патологію.

Гермінальні гетерозиготні мутації генів, відповідальних за помилки репарації ДНК (mismatch repair 2 — MMR), — **MSH2, MLH1, MSH3, MSH6 (GTBP), PMS1, PMS2** — у поєднанні з мікросателітною нестабільністю є причиною виникнення СНКРР. Пухлина звичайно виникає при соматичній мутації алеля дикого типу, яка інактивує системи MMR і підвищує рівень мікросателітної нестабільності, що відіграє провідну роль в ініціації та прогресії пухлинного росту. За даними літератури, гермінальні мутації в СНКРР-асоційованих генах (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) підвищують ризик колоректального раку, раку ендометрія і раку яєчників до 90, 60 та 13 % відповідно [5; 6].

Частота виявлення мутацій залежить від критеріїв, застосовуваних при постановці генетичного діагнозу, і коливається від 10 до 80 %. Основна частина мутацій (близько 90 %) при СНКРР виявлена у генах MLH1



та MSH2: у міжнародній базі даних зареєстровано 126 різних варіантів. Ген **MSH2** включає 16 екзонів, 935 кодонів (171925 нуклеотидних пар) і кодує білок, що складається з 934 амінокислотних залишків. Ген **MLH1** представлений 19 ексонами, 757 кодонами (57358 нуклеотидних пар), кодує білок з 756 амінокислот. Більшість мутацій локалізується у внутрішньогенній або інтронній ділянках/зонах. У родинах, де, крім раку товстої кишки, простежується нагромадження раку тіла матки, гермінальні мутації гена MSH6 спричиняють розвиток захворювань у 10 % випадків. Припускають, що MSH6-асоційована схильність може реалізовуватися в атипичному перебігу і доброякісних формах синдрому Лінча. До тестування інших генів звертаються в разі відсутності мутацій у генах MLH1 та MSH2. Описано тільки 5 мутацій генів PMS 1 і PMS2 [1; 3; 7] (таблиця).

Усі геномні кодуєчі зміни є делеціями. Нонсенс мутацій, які викликають стоп-кодон або ведуть до порушення рамки зчитування, можуть викликати зміни сплайсингу і заміну однієї амінокислоти іншою, що також є патогенним. З усіх ідентифікованих мутацій 29 % MLH1 і 16 % MSH2 є місенс-варіантами. Місенс-мутації утруднюють інтерпретацію результатів через неясне клінічне й етіологічне значення. Великі делеції в

MLH1- і MSH2-генах аж до повної втрати одного алеля трапляються частіше, ніж в інших генах, і їх пошук рекомендовано проводити із застосуванням Southern-гібридизації.

Імуногістохімічний аналіз MMR-білків може бути непрямим ознакою залучення у процес MMR-генів. Серед епігенетичних факторів метилування CpG-сайтів у промоторній зоні MLH-генів блокує його транскрипцію і призводить до дефіциту та порушення репарації. Ці зміни характерні переважно для спорадичного раку товстої кишки, асоційованого з мікросателітною нестабільністю, а також для пацієнтів старше 60 років і молодих жінок, що страждають на спадковий рак товстої кишки.

Спадкування мутантної копії MLH- або MSH-генів підвищує ризик розвитку раку товстої кишки до 80 %. Для чоловіків — носіїв мутацій ці показники вище, ризик розвитку раку товстої кишки у жінок становить тільки 30 %, тимчасом як ризик розвитку раку тіла матки коливається від 40 до 60 %. У пацієнтів, що страждають на рак товстої кишки, асоційований з мутаціями MMR-генів, частота й ризику розвитку синхронних і метакронних пухлин товстої кишки підвищені до 35 %. Злоякісні новотвори інших локалізацій з більшою частотою розвиваються при патологічному генотипі MSH2. У родинах, де

простежується нагромадження раку товстої кишки і раку молочної залози, мутація 1100delC гена CHEK2 у деяких випадках визначає розвиток цих форм раку [2].

Розбіжності у молекулярно-му патогенезі обумовлюють особливості клінічних і прогностичних факторів СНКРР. Відзначається більш ранній, порівняно із спорадичним раком товстої кишки, вік виникнення захворювання (46 і 65 років відповідно), пов'язаний, можливо, з прискореним канцерогенезом. Пухлини, асоційовані з MSH- та MLH-патологією, характеризуються низьким ступенем диференціювання, слизовим і перснеподібно-клітинним компонентом, наявністю лімфоцитарного інфільтрату навколо пухлини, рідким віддаленим метастазуванням, кращою відповіддю на лікування і більш сприятливим прогнозом [4].

Пацієнтам з молекулярно підтвердженим СНКРР потрібно проводити колоноскопію: кожні 1–2 роки, починаючи з 20–25 років, і щороку — після 40. У 2006 р. з'явилися рекомендації Lyndor і його колеги щодо пацієнтів із СНКРР з метою скринінгу за раком ендометрія: щороку необхідно проводити трансвагінальне ультразвукове дослідження і біопсію ендометрія, починаючи приблизно з 30 років. Для скринінгу раку яєчників: визначення рівня СА-125 і трансвагінальне ультразвукове дослідження.

Прийнято розрізняти синдром Lynch I і синдром Lynch II, при якому, крім ураження кишечника, наявний виражений поліморфізм ураження організму з перевагою онкологічної ураженості жіночої репродуктивної системи. Однією із форм синдрому Lynch II є синдром Muir — Torre, що клінічно проявляється сальними пухлинами шкіри, карциномою дванадцятипалої і товстої кишок, гортані, передчасною менопаузою. Тривалість життя хворих

Таблиця

Основні відомі мутації генів при синдромах Lynch I і II типу

Гени, задіяні при синдромі Лінча	Частота мутацій генів у родинах із СНКРР
MLH1	Разом із MSH2, 90 % мутацій. Місце розташування гена: 3p21.3
MSH2	Разом із MLH1, 90 % мутацій. Місце розташування гена: 2p22-p21
MSH6	7-10 % мутацій
PMS	Менше 5 % мутацій
PMS2	Менше 5 % мутацій



більша, ніж у хворих з аналогічною локалізацією без синдрому Muir — Torre.

Гермінальна мутація PTEN-гена викликає розвиток синдрому Cowden й синдрому Vanayan — Riley — Ruvalkaba, двох гамартром-пухлинних синдромів зі зростанням ризику розвитку раку молочної, щитоподібної залози й ендометрія. Частота соматичної генетичної й епігенетичної інактивації PTEN також висока — у 93 % випадків спорадичних ендометріальних карцином — незалежно від рівня мікросателітної нестабільності, що може виявлятися у дуже ранніх передпухлинних утвореннях. Карцинома ендометрія — найбільш часта екстраколоноректальна ракова патологія при СНКРР. Помічено, що PTEN може відігравати певну патогенетичну роль у СНКРР й ендометріальному канцерогенезі. Соматичні PTEN-мутації, особливо frameshift, є наслідком значної недостатності MMR у ННКРР-зв'язаних карциномах ендометрія.

На жаль, нині не існує специфічного лікування синдрому Lynch через неспроможність діагностики схильності й ранніх форм захворювання. У більшості випадків діагноз може бути встановлено ретроспективно на підставі анамнестичних даних, характерного ураження організму та підтверджено результатами генетичної діагностики. Лікування оперативне симптоматичне — резекція пухлини кишечника і, при встановленому синдромальному діагнозі, — профілактична білатеральна сальпінгоовариоектомія, гістероектомія з метою запобігти можливості розвитку раку ендометрія і яєчників. Профілактичними запобіжними заходами щодо синдрому Lynch є: проведення колоноскопії у пацієнтів з молекулярно підтвердженим СНКРР кожні 1–2 роки, починаючи з 20–25 років, і щороку — після 40 років. Також у 2006 р. з'явилися рекомендації Lyndor і спів-

авт. щодо пацієнтів із СНКРР з метою скринінгу для виявлення раку ендометрія: щорічне трансвагінальне ультразвукове дослідження і щорічна біопсія ендометрія, починаючи приблизно з 30 років. Для скринінгу раку яєчників: визначення рівня СА-125 і трансвагінальне ультразвукове дослідження [5].

Узагальнюючи все вищевикладене, можна зробити висновок про те, що, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених виявленню основних етіопатогенетичних механізмів виникнення та розвитку синдромів Lynch, сьогодні наші знання щодо даної патології настільки незначні, що кількість питань набагато перевищує число відповідей на них. Отже, сучасному клініцистові досить важко виявляти розглянуте нами захворювання у популяції, не маючи на озброєнні досить чутливих та інформативних патогенетично обґрунтованих методів скринінгу хворих із синдромом Lynch I та II типів. На думку багатьох авторитетних дослідників, яка збігається з думкою нашої школи, частота зустрічальності синдромів Lynch у популяції набагато перевищує офіційні цифри, насамперед тому, що багато хто з клініцистів забуває про наявність даної патології, не збирає чіткого генеалогічного анамнезу, а також не має можливості обстежити пацієнтку у спеціалізованій молекулярно-біологічній лабораторії на сучасному рівні. Такі лабораторії існують у спеціалізованих медичних центрах, де й необхідно проводити обстеження цих пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Любченко Л. Н. Клинико-генетические варианты семейного рака толстой кишки / Л. Н. Любченко // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 132-136.
2. Awareness of gynecologic surveillance in women from hereditary non-polyposis colorectal cancer families / K. Yang, B. Allen, P. Conrad [et al.] // Familial Cancer. — 2006. — Vol. 5. — P. 405-409.
3. Clustering of Lynch syndrome malignancies with no evidence for a role of DNA mismatch repair / A. S. Case, I. Zigelboim, D. G. Mutch [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2008. — Vol. 108. — P. 438-444.
4. Molecular, Pathologic, and Clinical Features of Early-Onset Endometrial Cancer: Identifying Presumptive Lynch Syndrome Patients / M. D. Walsh, M. C. Cummings, D. D. Buchanan [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 1692-1700.
5. Siobhan M. Kehoe. Screening and Prevention of Hereditary Gynecologic Cancers / Siobhan M. Kehoe, Noah D. Kauff // Seminars in Oncology. — 2007. — Vol. 34. — P. 406-410.
6. The detection of microsatellite instability in blind endometrial samples — a potential novel screening tool for endometrial cancer in women from hereditary nonpolyposis colorectal cancer families? / M. J. Hewitt, N. Wood, N. D. Quinlan [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16. — P. 1393-1400.
7. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome / P. Watson, H. Vasen, I. Bernstein [et al.] // Int. J. Cancer. — 2008 — Vol. 123. — P. 444-449.

