

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»**

**Суспицын Евгений Николаевич**

Научно-популярная брошюра

## **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ**

При поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг., в рамках реализации мероприятия 1.2.2. Проведение научных исследований научными группами под руководством кандидатов наук, соглашение от 23 октября 2012 года №8780

Санкт-Петербург

2013

## **СОДЕРЖАНИЕ:**

ВВЕДЕНИЕ	3
I. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ	3
II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ	5
III. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ	7
1. Наследственный рак молочной железы и яичников	7
2. Наследственный неполипозный рак толстой кишки	13
3. Семейный аденоматоз толстой кишки	15
4. Наследственный рак щитовидной железы	16
IV. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ	17
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	27

## **ВВЕДЕНИЕ**

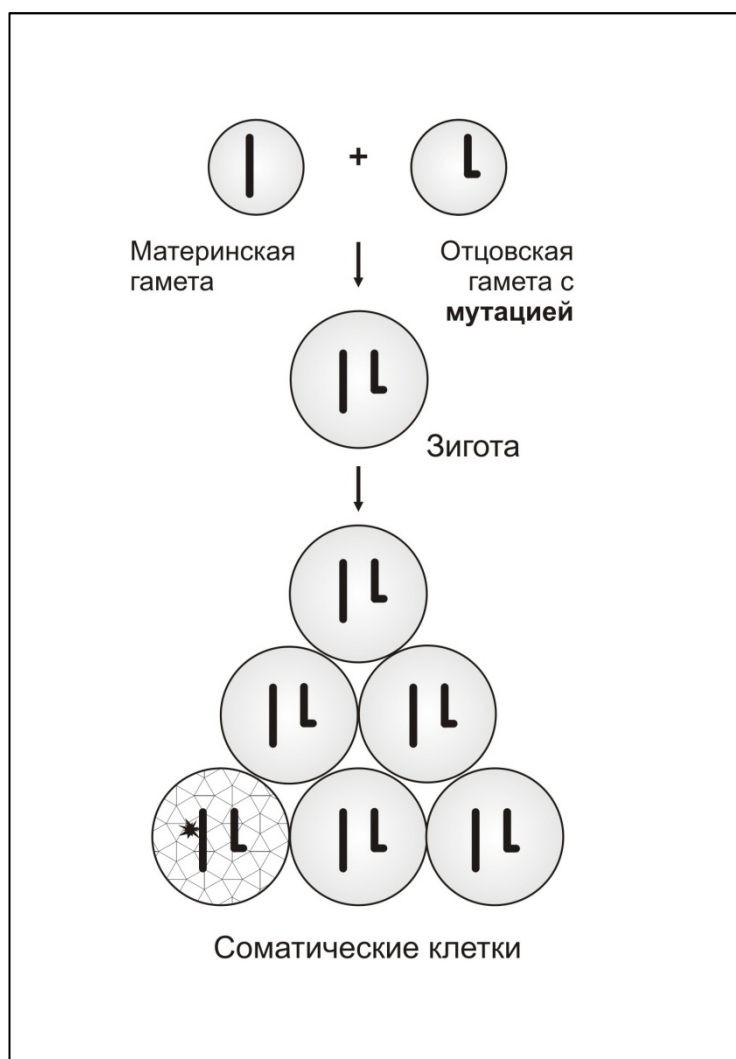
Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых связано с передачей из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. Фактически, они относятся к одним из наиболее часто встречающихся медико-генетических нозологий, составляя около 5-10% всех случаев онкологических заболеваний. Не менее 1% здоровых людей являются носителями патогенных мутаций, многократно повышающих риск развития злокачественных новообразований. За последние 10-15 лет благодаря развитию технологий геномного анализа достигнут существенный прогресс в понимании причин развития наследственных болезней. Эта информация уже в настоящее время востребована в практике онкологов. В частности, результаты молекулярно-генетических тестов помогают сформулировать практические рекомендации для больных и членов их семей. Учитывая нередкую встречаемость наследственных онкологических синдромов и многообразие их проявлений, современные врачи должны иметь общие представления о механизмах развития наследственных онкологических заболеваний и быть способными распознать их признаки.

### **I. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Подавляющее большинство наследственных опухолевых синдромов связано с дефектами в генах-супрессорах опухолевого роста, т.е., антионкогенах. Продукты этих генетических элементов задействованы в выполнении многих важнейших функций клетки (Таб.1), тем или иным способом препятствуя избыточной пролиферации. Некоторые из опухолевых супрессоров участвуют в распознавании и репарации повреждений ДНК; другие - осуществляют контроль клеточного цикла, предотвращая репликацию дефектной ДНК. Если же эти механизмы оказываются несостоятельными, возможен «аварийный» вариант – запуск программ апоптоза (программированной клеточной гибели) клетки с поврежденной ДНК, опосредованный продуктом гена p53.

Если в соматической клетке повреждён лишь один аллель подобного гена, то клетка остаётся фенотипически нормальной. Однако, если мутированы и материнская, и отцовская копии, то клетка приобретает некоторые черты злокачественной трансформации. Представим, что мутация одного из аллелей антионкогена передана пациенту через половые клетки. Тогда все его соматические клетки будут иметь лишь

одну “здоровую” копию. Достаточно повреждения оставшегося интактного аллеля лишь в одной из миллионов клеток органа-мишени, и возникнет клон с потенциями к злокачественному росту (Рис. 1).



**Рис. 1. «Двухударная» (two-hit) модель возникновения раковых синдромов.**

*Клетки, сохраняющие хотя бы один интактный аллель, остаются нормальными, поэтому у здоровых индивидуумов (слева) периодически возникающие соматические мутации (обозначены звёздочкой) как правило не приводят к трагическим последствиям. Однако, у носителей зародышевой раковой мутации (справа) каждая соматическая клетка имеет лишь единственную неповреждённую копию данного гена; для возникновения трансформированного клона (заштриховано) достаточно повреждения оставшейся копии хотя бы в одной из соматических клеток органа-мишени.*

Существенно, что если на уровне клетки подобные нарушения носят рецессивный характер, поскольку опасно лишь повреждение обоих аллелей, то на уровне организмов

наследование происходит по доминантному типу, т.е., наличие мутации с высокой степенью вероятности приводит к развитию заболевания. Интересно, что представления о подобных механизмах вертикальной передачи онкологической предрасположенности были сформулированы американским педиатром Alfred Knudson еще в 1971 году, задолго до наступления эры молекулярной онкологии. Они основывались на результатах изучения эпидемиологии ретинобластомы; убедительное экспериментальное подтверждение т.н. «двухударной» («two-hit») модели развития опухолей было получено двумя десятилетиями позже, в ходе идентификации генов наследственных раковых синдромов. Чаще всего первым, унаследованным от родителей, повреждением является микромутация (точечная мутация; делеция или инсерция одного или нескольких нуклеотидов) одного аллеля, тогда как второй аллель обычно утрачивается за счет делеции соответствующего участка хромосомы.

Необходимо отметить, что в редчайших случаях имеет место наследственная инактивация обоих аллелей супрессорного гена. Такая ситуация наблюдается, например, при синдроме Turcot, который характеризуется сочетанием опухолей мозга и желудочно-кишечного тракта.

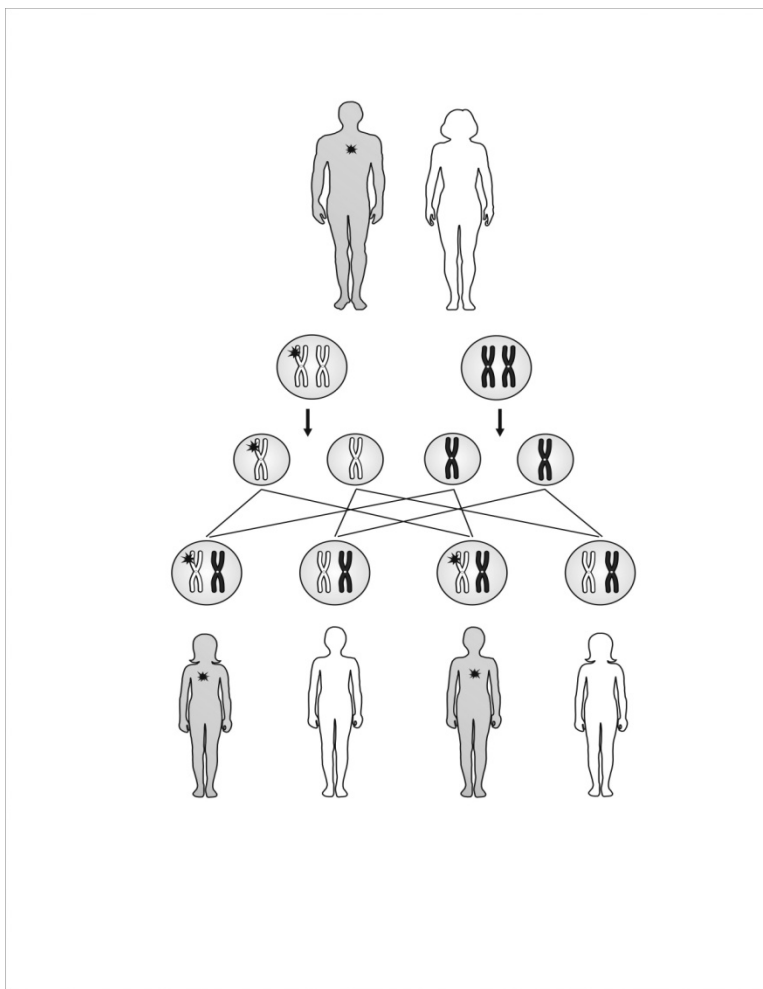
## **II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ**

В настоящее время описано более 200 различных наследственных опухолевых синдромов, поражающих различные органы и системы организма. Вместе с тем, можно выделить ряд общих клинико-генетических характеристик этих заболеваний:

1) В подавляющем большинстве случаев **доминантный тип наследования** (гетерозиготы, т.е. лица с врожденным поражением одного из двух аллелей антионкогена, являются «больными»). Фактически, большинство наследственных опухолевых синдромов можно рассматривать как моногенные заболевания с аутосомно-доминантной передачей (Рис.2).

2) **Отягощенный семейный анамнез** (исключительно высокая встречаемость онкологической патологии среди кровных родственников больного). Наследственные опухоли - редкий пример наследственного заболевания, при котором доминантность признака сочетается с высокими шансами дожить до детородного возраста, а также

нормальной фертильностью; следовательно, риск новообразования легко передаётся из поколения в поколение.



**Рис. 2. Наследование раковых синдромов.**

*Большинство наследственных раковых синдромов имеет доминантный тип наследования. Гетерозиготные носители проявляют все признаки заболевания, а гомозиготные мутации чрезвычайно редки и, как правило, несовместимы с жизнью. Половина гамет от каждого гетерозиготного носителя содержит мутированную копию гена, в то время как другая половина несёт здоровый ген. Таким образом, шансы передать повреждённый ген потомству составляют 50%. Вероятность носительства мутации одинакова у детей обоих полов. Однако патологическое значение некоторых мутаций, ассоциированных с раком молочной железы и яичника, проявляется только у женщин, что может затруднять анализ родословных.*

3) **Необычно ранний возраст появления неоплазм.** Достаточно мутации всего в одном аллеле антионкогена, а не в двух, поэтому полная функциональная инактивация последнего у носителей случается намного (зачастую, на 10-15 лет) раньше, чем в случае спорадических опухолей.

4) **Наличие первично-множественных опухолей.** Поскольку наследственная мутация содержится во всех клетках организма, велика вероятность того, что она реализуется в более чем одном органе. В частности, для синдрома Ли-Фраумени характерен целый спектр новообразований: остеосаркома, саркомы мягких тканей, опухоли мозга, лейкозы, рак молочной железы и т.д. В случае парных органов существует тенденция к билатеральному (двухстороннему) поражению. Опухоли могут возникать синхронно (одновременно в обоих органах), либо с существенным временным интервалом (метахронно). Например, у женщин может развиваться синхронный или метахронный билатеральный рак молочной железы

Таким образом, необычно ранний возраст заболевания и/или отягощённый семейный анамнез и/или наличие синхронных или метахронных первично-множественных новообразований дают основание для проведения медико-генетического консультирования пациента или его родственников. Вместе с тем, следует заметить, что ни один из перечисленных критериев наследственного рака не является абсолютным: так, у некоторых больных могут присутствовать все признаки, у других наблюдаются только некоторые, а в редких случаях у подтвержденных носителей наследственной мутации не отмечается ни одного из этих критериев.

## **2) НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ**

### **Наследственный рак молочной железы и яичников (hereditary breast-ovarian cancer syndrome)**

На долю наследственных случаев рака молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) приходится около 5-7% случаев РМЖ и до 15-20% случаев РЯ. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным синдромом – BRCA1 (BReast CAncer 1), а годом позже – второй, BRCA2. BRCA1 и BRCA2 кодируют непохожие друг на друга белки, однако оба продукта этих генов играют ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности, в процессах репарации ДНК. Следует отметить, что мутациями в

BRCA1 или BRCA2 можно объяснить не более трети семейных случаев РМЖ/РЯ. Огромные усилия направлены на идентификацию других генов наследственного рака молочной железы и/или яичников. В ходе этих исследований были обнаружены новые значимые мутации, приводящие к инактивации генов CHEK2, NBS1(NBN), PALB2, BLM и т.д.

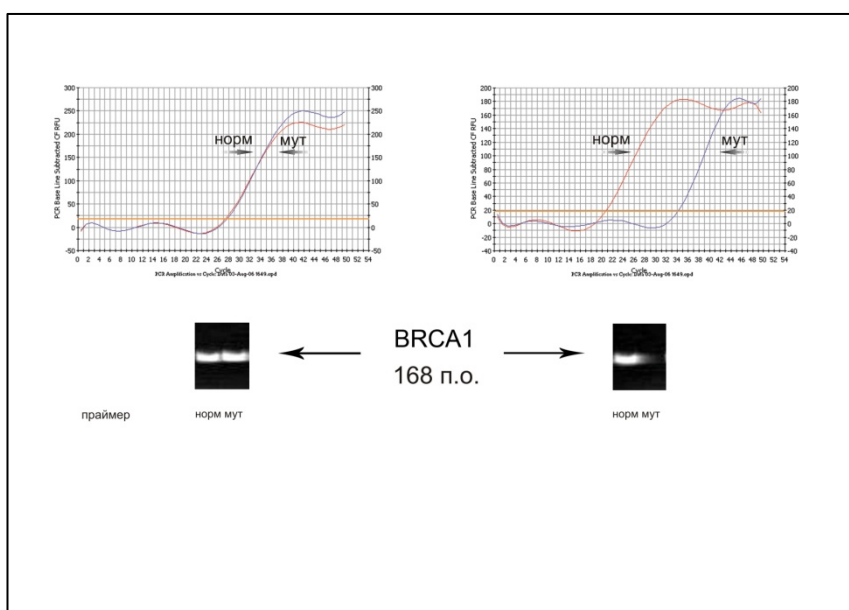
Первые данные о причастности генов BRCA1 и BRCA2 к возникновению РМЖ и РЯ были получены на пациентках, проживающих в Европе и Северной Америке. Оказалось, что спектр мутаций в этих генах исключительно широк. Это обстоятельство значительно затрудняет диагностику соответствующих нарушений нуклеотидной последовательности; поэтому полноценный анализ BRCA1 и BRCA2 включает в себя не только полное секвенирование всех кодирующих участков этих, достаточно протяжённых, генов, но и детекцию изменений копийности (делеции/дупликации отдельных экзонов) посредством метода MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification). Ещё в середине 1990-х гг. было обнаружено, что многие народности характеризуются выраженным «эффектом основателя» (“founder effect”) в отношении BRCA1 и BRCA2, т.е. преобладанием повторяющихся мутаций. Например, у евреев европейского происхождения (евреев Ашкенази) практически все повреждения BRCA- генов сводятся к мутациям BRCA1 185delAG и BRCA2 6174delT; у жителей Исландии – к аллелю BRCA2 999del5. Повышенная частота определенных аллельных вариантов в популяции чаще всего вызвана длительной географической или социальной изоляцией данной группы людей.

У жителей нашей страны также имеется доминирующая, «мажорная» мутация. Инсерция нуклеотида С в позиции 5382 гена BRCA1 (5382insC) составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих в достаточно отдалённых друг от друга регионах России – в Москве, Санкт-Петербурге, Краснодаре, Томске и т.д. Эта мутация также преобладает в государствах, населенных преимущественно славянами (Польша, Белоруссия) или странах с высокой долей славянского населения (Латвия, Литва). Примечательно, что данные в пользу относительной генетической гомогенности славян в целом согласуются с результатами популяционных исследований, посвящённых вопросам генного разнообразия у жителей нашей страны. Встречаемость аллеля BRCA1 5382insC у здоровых женщин составляет примерно 0,1%. Данный вариант отвечает примерно за 2-5% общей заболеваемости РМЖ. Среди пациенток «высокого риска», а именно больных с наличием семейного онкологического анамнеза, билатерального поражения молочных желёз или ранним началом заболевания, данная мутация обнаруживается в каждом десятом случае. Ещё примечательнее вклад аллеля BRCA1 5382insC в заболеваемость раком яичника: эта мутация обнаруживается у более чем 10-15% больных данной



категории. Существенно, что в отличие от РМЖ, распределение варианта BRCA1 5382insC у женщин с РЯ не зависит ни от возраста пациенток, ни от семейного анамнеза, ни от количества первичных опухолевых очагов. Поэтому, если для больных РМЖ можно обсуждать целесообразность приоритетного ДНК-тестирования тех больных, которые обладают клиническими признаками наследственного рака, то диагноз злокачественного поражения яичников сам по себе является показанием для генетического исследования.

Помимо BRCA1 5382insC, у российских больных РМЖ и РЯ наблюдается относительно частая встречаемость аллелей BRCA1 4153delA (4154delA) и BRCA1 185delAG. Мутация BRCA1 4153delA, по-видимому, имеет славянское происхождение, в то время как присутствие «еврейского» варианта BRCA1 185delAG скорее можно объяснить межэтническими браками. Вклад «уникальных» («non-founder») мутаций гена BRCA1, а также повреждений гена BRCA2, в заболеваемость РМЖ и РЯ в России относительно невелик. Наличие в популяции частых («founder») мутаций позволяет сделать ДНК-диагностику более доступной, применяя относительно недорогие методы, такие как аллель-специфическая ПЦР (Рис. 3) в качестве альтернативы дорогостоящему секвенированию.



**Рис. 3. Выявление мутации BRCA1 5382insC посредством аллель-специфической полимеразной цепной реакции.**

Интересной особенностью российских пациенток является частая встречаемость мутаций в гене CHEK2. Данный ген, также как BRCA1 и BRCA2, принимает участие в поддержании стабильности генома. Гетерозиготное носительство мутаций CHEK2

достаточно часто наблюдается в Финляндии, Нидерландах, Польше и некоторых других странах. В Российской Федерации мутации CHEK2 выявляются не менее чем у 2% «случайных» больных РМЖ, а при отборе пациенток по клиническим признакам семейного рака данный показатель возрастает как минимум до 5%. В отличие от BRCA1 и BRCA2 гетерозиготная инактивация CHEK2 не сопровождается повышением риска рака яичников.

Гомозиготный дефект гена NBS1(NBN) приводит к редкому наследственному заболеванию, т.н. синдрому Найджегена (Nijmegen breakage syndrome), проявляющемуся тяжелейшим иммунодефицитом. Гетерозиготное носительство мутаций NBS1 наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с повышенным риском рака молочной железы. Следует оговориться, что CHEK2 и NBS1 обладают существенно меньшей пенетрантностью по сравнению с генами BRCA, т.е. не все носители мутации заболевают.

Сходная ситуация характерна и для еще одного значимого гена наследственного РМЖ – гена BLM. Он тоже участвует в поддержании стабильности генома, распознавая повреждения ДНК и контролируя процесс гомологичной рекомбинации. Повреждение обоих аллелей BLM приводит к развитию синдрома Блюма – редкого аутосомно-рецессивного заболевания, которое характеризуется низким ростом, повышенной фоточувствительностью, иммунодефицитом, снижением фертильности и повышенным риском развития ряда опухолей. Гетерозиготные носители мутации не обладают какими-либо фенотипическими особенностями, однако недавние исследования свидетельствуют, что женщины-носительницы имеют повышенный риск развития РМЖ. В российской популяции наблюдается «founder effect» в отношении патогенной мутации BLM Q548X, которая встречается с частотой около 0,3%.

Что делать, если у женщины обнаружена мутация, ассоциированная с синдромом наследственного РМЖ/РЯ? Соответствующие рекомендации достаточно подробно разработаны только для носительниц дефектных вариантов генов BRCA1 или BRCA2, в то время как клинические алгоритмы в отношении CHEK2- NBS1 и BLM-гетерозигот остаются предметом для дискуссий.

Скрининг РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью к заболеванию заметно отличается от рекомендаций по ранней диагностике новообразований молочной железы в общей популяции (Табл. 2). В частности, целесообразность регулярного самообследования молочных желёз у «обычных» женщин представляется как минимум

спорной. В тоже время, пациенткам с выявленными мутациями в генах BRCA рекомендуется осуществлять данную процедуру с интервалами раз в месяц, начиная с 18-летнего возраста. Маммография является золотым стандартом скрининга РМЖ у женщин постменопаузального возраста. К сожалению, эффективность маммографии для выявления BRCA-ассоциированных раков представляется исключительно низкой. Во-первых, значительная часть наследственных РМЖ возникает в возрасте до 40 лет, т.е. на фоне высокой концентрации репродуктивных гормонов. Ткань молочных желёз у столь молодых женщин характеризуется высокой степенью рентгеновской плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей. Во-вторых, семейные РМЖ характеризуются высокой скоростью пролиферации. Как следствие, именно для BRCA-ассоциированных РМЖ типично короткое время удвоения, поэтому даже частое применение диагностических процедур (раз в полгода) не исключает возникновения т.н. «интервальных» раков (т.е. опухолей, клинические проявления которых были обнаружены между профилактическими осмотрами). В-третьих, BRCA-индуцированные раки обладают особым гистологическим строением, которое мало отличается по степени рентгенологической контрастности от нормальных тканей. Имеется значительное количество данных, свидетельствующих о необходимости включения в схему скрининга наследственного РМЖ магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использование ультразвуковой диагностики для раннего выявления семейных РМЖ не практикуется вследствие низкой эффективности данного метода.

К сожалению, даже применение всех доступных способов ранней диагностики РМЖ у женщин с генетической предрасположенностью не гарантирует ни своевременного выявления рака, ни благополучного исхода заболевания. Именно поэтому в качестве одного из самых эффективных методов предупреждения РМЖ у BRCA-носительниц позиционируется профилактическая подкожная мастэктомия с последующим эндопротезированием молочных желёз. Данная операция, рекомендуемая женщинам старше 30 лет, приводит к неизбежным потерям качества жизни, поэтому, по данным европейских исследователей, на её применение соглашаются менее трети пациенток с BRCA-мутациями. Превентивный эффект мастэктомии исключительно высок; тем не менее, в литературе отмечены случаи возникновения РМЖ из остаточных клеток молочной железы у 1-2% женщин, которые подверглись профилактической операции. В нашей стране такие операции практически не применяются, что связано с негативным отношением медицинской общественности к удалению здоровых органов в целях предупредительного характера.

Одно из интенсивных направлений исследований – поиск способов химиопрофилактики РМЖ. Установлено, что выполненная в молодом возрасте овариэктомия снижает риск РМЖ у BRCA-носительниц почти в 2 раза; этот эффект объясняется устранением главного источника женских половых гормонов. Сходные результаты даёт профилактический приём тамоксифена. Столь выраженный протективный результат эндокринных вмешательств сложно объяснить, т.к. большинство BRCA-индуцированных РМЖ характеризуются негативным статусом рецепторов стероидных гормонов, и, как следствие, гормон-независимым ростом. Весьма популярными являются клинические испытания производных селена: предполагается, что эти вещества могут существенно влиять на риск РМЖ в группах наследственного риска. Следует подчеркнуть, что ни один из известных в настоящее время способов химиопрофилактики РМЖ не даёт удовлетворительных результатов.

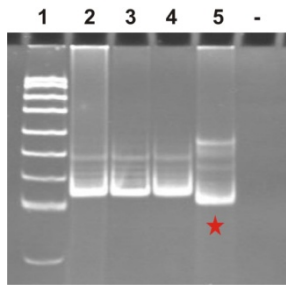
Скрининг РЯ у больных с наследственной предрасположенностью начинается в возрасте 35 лет. Стандартная схема обследования включает трансвагинальное ультразвуковое исследование яичников, а также определение уровня маркера СА-125 (Табл. 2). Рекомендуемый интервал между обследованиями составляет 6 месяцев. Как и в случае РМЖ, эффективность ранней диагностики РЯ далека от желаемой. Поэтому женщинам старшего возраста (после 40 лет) настойчиво рекомендуется профилактическая овариэктомия. Если на момент решения вопроса о профилактическом удалении яичников у пациентки сохранён менструальный цикл, данная операция сопровождается назначением гормонзаместительной терапии. Как и в случае превентивной мастэктомии, удаление яичников не приводит к абсолютному снижению онкологического риска: у прооперированных женщин изредка наблюдается возникновение перитонеальных карцином, проявляющих гистогенетическое сходство с РЯ. В отличие от мастэктомии, профилактическая овариэктомия в пострепродуктивном возрасте не сопровождается снижением качества жизни.

Вопрос о необходимости назначения особых, специфических схем лечения больным с наследственным РМЖ/РЯ стал обсуждаться относительно недавно. Предполагается, что BRCA1-ассоциированные РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» лекарственного лечения РМЖ – препаратам из группы таксанов. В то же время, РМЖ у BRCA1-гетерозигот демонстрируют исключительно выраженный регресс при лечении цисплатином – хорошо известным и недорогим препаратом, который широко используется для лечения других разновидностей опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы. Подобный эффект связан с полной инактивацией упомянутого гена, что приводит к дефекту гомологичной рекомбинации;

BRCA1-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость к цисплатину – препарату, вызывающему одно- и двунитевые разрывы ДНК. Существенно, что нормальные ткани, в отличие от опухолевых, сохраняют гетерозиготный статус BRCA1, причём наличие единственной функциональной копии данного гена оказывается достаточным для выполнения его функций. Помимо цисплатина, перспективным направлением лечения наследственных раков является применение ингибиторов поли-АДФ-рибоз-полимеразы (PARP); результаты первых клинических испытаний продемонстрировали высокую частоту и длительность ответов опухолей на проводимую терапию.

**Наследственный неполипозный рак толстой кишки (HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer); синдром Линча.**

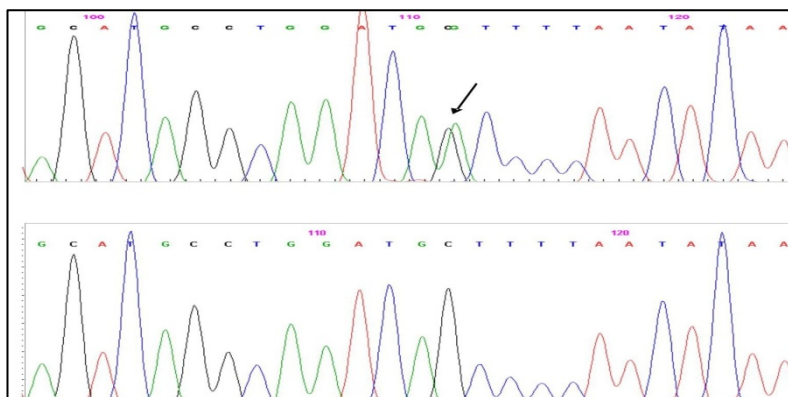
Историческое название данного синдрома представляется не вполне удачным, поскольку этот синдром может клинически проявляться и в виде других опухолей (эндометрия, тонкого кишечника, желудка, яичников, уретры, мочевыводящих путей). Все эти новообразования объединены общей этиологией – наличием наследственного дефекта в одном из генов репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). На долю HNPCC приходится до 5% злокачественных новообразований толстой кишки и 2-3% карцином эндометрия. Неоплазмы, ассоциированные с синдромом Линча, развиваются по типу т.н. микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) (рис. 4). Они содержат тысячи мутаций в микросателлитных повторах и характеризуются явным несоответствием между морфологическими и клиническими характеристиками заболевания. Несмотря на то, что большинство MSI-положительных опухолей обладают чрезвычайно низкой степенью гистологической дифференцировки, прогноз для данной разновидности новообразований представляется относительно благополучным.



**Рис. 4. Микросателлитная нестабильность, выявляемая при помощи мономорфного маркера BAT26.**

*Изменение длины (укорочение) фрагмента BAT26 свидетельствует о дефекте системы репарации неспаренных оснований в опухолевой ткани.*

Предварительная диагностика синдрома Линча сводится к выявлению микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани; для этого рекомендуется использовать стандартную панель маркеров, причём один единственный маркер – BAT26 – обладает почти 100% чувствительностью и специфичностью. В случае обнаружения множественных мутаций микросателлитных последовательностей целесообразно применять иммуногистохимическое окрашивание генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Подразумевается, что отсутствие экспрессии может указать на ген, в котором наиболее вероятно присутствие мутации. Такой подход позволяет сократить объём трудоёмкого и дорогостоящего секвенирования ДНК (рис. 5).



**Рис. 5. Анализ нуклеотидной последовательности методом секвенирования.** *На верхнем рисунке: образец ДНК пациента с наследственным неполипозным раком толстой кишки; на нижнем: ДНК здорового донора. Два нуклеотидных пика в одной позиции свидетельствуют о наличии в ДНК пациента гетерозиготной мутации с.1906 G>C, которая приводит к замене пролина на аргинин в кодоне 636 гена hMSH2.*

Здоровых носителей мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 предлагается обследовать посредством колоноскопии, причём на начальных этапах скрининга (с 20-25 лет) допускается достаточно длительный временной промежуток между диагностическими процедурами (до 2-3 лет) (Табл. 2). После 40 лет рекомендуется сократить интервал между обследованиями до 12 месяцев. Эффективность ранней диагностики наследственного рака толстой кишки достаточно высока, что связано с относительно благополучным течением данного заболевания. Примечательно, что именно для синдрома HNPCC достоверно продемонстрировано положительное влияние скрининга на снижение смертности от онкологической патологии.

Помимо колоноскопии, по отношению к женщинам применяются мероприятия, направленные на своевременное выявление рака эндометрия (Табл. 2). Обследования проводятся ежегодно, начиная с возраста 30 лет, и включают ультразвуковую диагностику и аспирационную биопсию эндометрия.

Профилактические операции при синдроме Линча производятся редко. Это связано с неблагоприятным влиянием подобных вмешательств на качество жизни, относительно высоким риском послеоперационных осложнений, а также хорошим прогнозом HNPCC-ассоциированных опухолей. Тем не менее, если у носителя мутации выявляется новообразование толстой кишки, рекомендуется полное удаление данного органа.

При планировании лечения наследственного рака толстой кишки и эндометрия целесообразно учитывать относительно благополучный характер течения этой категории новообразований. Можно говорить о некотором расширении показаний к циторедуктивным операциям, а также о возможном сужении показаний к послеоперационной (адьювантной) химиотерапии. Кроме того, ответ опухолей с микросателлитной нестабильностью на лекарственную терапию имеет ряд особенностей по сравнению со спорадическими новообразованиями. Так, существуют наблюдения, что такие новообразования обладают низкой чувствительностью к оксалиплатину, однако демонстрируют хорошие результаты на лечение иринотеканом.

### **Семейный аденоматоз толстой кишки (Familial Adenomatosis Coli, FAP)**

Семейный аденоматоз толстой кишки характеризуется появлением сотен полипов на слизистой оболочке органа. Наиболее часто FAP вызывается гетерозиготной инактивацией гена APC, расположенного на длинном плече хромосомы 5. Интересно, что исследования, проведённые в отношении данного заболевания на российских больных, не

продемонстрировали выраженного «эффекта предшественника»; таким образом, молекулярная эпидемиология FAP в России заметно отличается от таковой при наследственном РМЖ/РЯ. Несколько реже APC-ассоциированного FAP наблюдается его «лёгкая» разновидность (аттенуированный FAP), при которой количество полипов измеряется не сотнями, а десятками; эта категория FAP обусловлена мутацией в гене МУН. Мероприятия по скринингу больных FAP подразумевают регулярные колоноскопии и сигмоидоскопии, начиная с возраста 10-15 лет (Табл. 2). Как правило, пациентам с уже имеющимися клиническими признаками FAP настойчиво рекомендуют профилактическую операцию, заключающуюся в полном удалении толстой кишки. Семейный аденоматоз толстой кишки – единственное наследственное опухолевое заболевание, для которого разработаны официальные стандарты лекарственного лечения: установлено, что применение высоких доз ингибитора циклооксигеназы-2 (COX2) – целекоксиба – сопровождается достоверным снижением количества и размеров полипов.

### **Наследственный рак щитовидной железы**

Примерно 5% случаев рака щитовидной железы являются семейными. Среди этой категории неоплазм наиболее часто встречается медулярный рак щитовидной железы. Он проявляется как в виде отдельного заболевания, так и в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (MEN2A, MEN2B) и связан с мутацией в онкогене RET. Гетерозиготная инактивация гена RET является показанием к профилактической тиреоидэктомии, осуществляемой в детском возрасте; рекомендуемый возраст выполнения операции определяется типом выявленной мутации. Необходимость превентивной операции диктуется чрезвычайно высокой (близкой к 100%) пенетрантностью мутаций. Немаловажно, что с помощью заместительной терапии можно полностью компенсировать последствия утраты органа.

Недавние клинические испытания продемонстрировали исключительную эффективность вандетаниба – нового мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора – для лечения наследственного РЩЖ.

Наследственные формы папиллярного и фолликулярного рака чрезвычайно редки и могут дополнять клиническую картину некоторых других синдромов, например, аденоматозного полипоза толстой кишки или болезни Каудена (Табл. 1).

Прочие разновидности наследственного рака встречаются исключительно редко, поэтому специфические меры профилактики, скрининга и лечения для носителей



соответствующих мутаций не подвергались должной апробации и преимущественно основываются на общих рекомендациях по ранней диагностике новообразований.

### **3) ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ**

Какова цель диагностики наследственных раков? Во-первых, тактика лечения онкологических больных, например, объём операции и/или характер назначаемой терапии может заметно измениться при установлении наследственного характера заболевания. Во-вторых, тестирование здоровых людей с признаками генетической предрасположенности к раку позволяет (в случае обнаружения соответствующей мутации) организовать ряд мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии.

Диагностика наследственных раков почти всегда начинается с уже заболевших индивидуумов. Критериями отбора на обследование являются: 1) наличие семейного онкологического анамнеза и/или 2) ранний возраст начала заболевания и/или 3) синхронное или метакронное возникновение нескольких опухолевых очагов и/или 4) присутствие морфологических или иммуногистохимических характеристик опухоли, свидетельствующих о высокой вероятности наследственного синдрома. Основой консультирования при подозрении на наследственный раковый синдром является тщательный сбор информации о семейной истории злокачественных заболеваний. В результате составляются родословные, позволяющие с той или иной степенью вероятности заподозрить или отвергнуть наследственную патологию. При составлении родословных принимаются во внимание нозологические формы и гистологические разновидности онкологических заболеваний, возраст возникновения патологии, наличие первично-множественных форм опухолей. По результатам опроса больного и анализа клинических характеристик опухоли принимается решение о целесообразности проведения ДНК-теста. Если в результате ДНК-анализа у пациента действительно обнаруживается искомая мутация, на молекулярное тестирование приглашаются его кровные родственники.

Собственный опыт генетического консультирования показывает, что диагностика наследственных новообразований и принятие решений по поводу тактики ведения подобных больных (семей) - исключительно сложный процесс. Во-первых, сбор

генетического анамнеза далеко не всегда заканчивается построением родословной - в реальной жизни медицинская информация о членах семьи часто недостоверна или отсутствует вовсе. Во-вторых, адекватная лабораторная диагностика зачастую требует полного анализа нуклеотидной последовательности нескольких генов, что сопряжено со значительными материальными затратами. В-третьих, отрицательные результаты генетического тестирования обладают умеренной информативностью; в частности, отсутствие наследственного анамнеза не исключает появления зародышевой мутации у пациента *de novo*, на стадии зиготы; с другой стороны, исключение подозреваемых наследственных дефектов посредством анализа ДНК не отрицает участия другого, пока неидентифицированного генетического повреждения.

Проблема наследственных раков зачастую несколько настороженно воспринимается как самими пациентами, так и врачами. Зачастую представления клиницистов о наследственной предрасположенности не отличаются ясностью. Это приводит к переоценке вклада в развитие заболевания «слабых» генетических факторов (генные полиморфизмы) и, что более важно, к недооценке значимости «сильных» наследственных мутаций, дающих чрезвычайно высокий риск.

Одно из опасений связано с психологическими осложнениями, ассоциированными с диагностикой онкологической предрасположенности. Наш многолетний опыт работы в этой области показывает, что подобные риски в значительной степени преувеличены. В подавляющем большинстве случаев причиной для обращения к врачу-генетику является выраженный семейный онкологический анамнез. Таким образом, обратившиеся пациенты заранее знают о своей возможной предрасположенности к раку: генетическое консультирование не может преподнести подобным людям новых неприятных сюрпризов; напротив, оно позволяет перевести неосознанное беспокойство в рациональное русло и предоставить необходимый план превентивных мероприятий.

В то же время, сам термин «семейный рак» зачастую слишком узко истолковывается специалистами-онкологами. Практически все врачи прекрасно понимают, что информация о многочисленных случаях опухолевых заболеваний у родственников больного является безусловным показанием для генетического консультирования. К сожалению, другие признаки наследственного рака – ранний возраст начала заболевания, первично-множественный характер опухолевого процесса, наличие у пациентки рака яичников, как правило, игнорируются. Наш опыт показывает, что ввиду малодетности семей в России примерно половина носителей мутаций не имеют наследственного онкологического анамнеза. Кроме того, самая частая семейная разновидность рака – наследственный

РМЖ/РЯ – проявляется только у женщин; именно для этого синдрома характерна бессимптомная вертикальная передача мутаций по мужской линии.

Главная цель диагностики наследственных раков – выявление здоровых носителей мутаций и предоставление им спектра медицинских услуг, направленных на предотвращение неблагоприятного исхода заболевания. Несколько неожиданным аспектом нашей клинической работы представляется тот факт, что многие из идентифицированных носителей дефектных аллелей не выполняют рекомендаций по ранней диагностике. Причины подобной недисциплинированности могут быть связаны с боязнью услышать онкологический диагноз, культурными традициями, недостаточной доступностью бесплатных высокотехнологичных диагностических процедур и т.д.

В отличие от большинства медико-генетических патологий, консультирование онкологических больных предусматривает работу преимущественно с взрослым контингентом. Таким образом, носитель мутации имеет полное право скрыть факт наследственного заболевания от своих родственников, которые, возможно, жизненно нуждаются в ДНК-диагностике. К сожалению, существующие неписанные правила соблюдения врачебной тайны не позволяют врачу-генетику обращаться к членам семьи без разрешения пациента. В данном случае соблюдение прав личности человека может в конечном счёте привести к летальным последствиям для некоторых членов его семьи.

Наиболее болезненным является вопрос о профилактических операциях. Превентивная хирургия входит в стандарты лечения наследственных раковых синдромов практически во всех развитых государствах мира, но, как правило, отвергается медицинским сообществом у нас в стране. Представляется, что позиция специалистов в отношении профилактических операций нуждается в дальнейших дискуссиях и должна подвергнуться пересмотру.

Следует подчеркнуть, что практически вся современная медицинская генетика ограничивается лишь теми наследственными заболеваниями, которые поражают население Европы и Северной Америки. Информация о спектре наследственных заболеваний и генов-мишеней у представителей многих «неевропейских» этнических групп остается крайне скудной. Быстрое развитие и удешевление молекулярно-генетических технологий неизбежно приведет к прогрессу в этой области знаний.

**Таблица 1.** Наследственные опухолевые синдромы

<b>Синдром (ОМIM код)</b>	<b>Ген (ОМIM код, хромосомная локализация)</b>	<b>Функция гена</b>	<b>Основные онкологические проявления синдрома</b>	<b>Комментарии</b>
Наследственный рак молочной железы и/или яичников (#114480)	BRCA1 (*113705, 17q21), BRCA2 (*600185, 13q12.3)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, репарации двунитевых разрывов ДНК, транскрипции	Рак молочной железы, рак яичника; реже - карциномы эпителиальной выстилки брюшной полости	Гомозиготная мутация в гене BRCA2 проявляется в виде одной из разновидностей анемии Fanconi (#605724)
Наследственный рак молочной железы (#114480)	CHEK2 (*604373, 22q12.1), NBS1 (*602667, 8q21), ATM (*607585, 11q22-23); PALB2 (*610355, 16p12); BLM (*604610)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, репарации двунитевых разрывов ДНК	Рак молочной железы	Пенетрантность этих генов, по-видимому, несколько ниже по сравнению с таковой для генов BRCA. Гомозиготная мутация в гене NBS1 проявляется в виде т.н. Nijmegen breakage syndrome (#251260; выраженный иммунодефицит, множественные пороки развития); гомозиготная инактивация гена ATM лежит в основе синдрома атаксии-телангиэктазии (#208900);

				гомозиготная мутация в гене PALB2 проявляется в виде одной из разновидностей анемии Fanconi (#610832); гомозиготная мутация в гене BLM проявляется в виде синдрома Блума (#210900), характеризующегося низким ростом, повышенной фоточувствительностью, снижением иммунитета и предрасположенностью к различным видам опухолей
Синдром Lynch (наследственный неполипозный рак толстой кишки, HPNCC; #120435)	MLH1 (*120436, 3p21.3), MSH2 (*120435, 2p22-p21), MSH6 (*600678, 2p16), PMS2 (*600259, 7p22)	Репарация неспаренных оснований ДНК	Рак толстой кишки, рак эндометрия; реже - опухоли желудка, тонкой кишки, яичников, мозга, желче- и мочевыводящих путей.	Гомозиготные или сочетанные гетерозиготные мутации в перечисленных генах проявляются в виде синдрома Turcot (#276300), для которого характерно сочетание опухолей мозга и желудочно-кишечного тракта
Синдром Muir-Torres (#158320)	MLH1 (*120436, 3p21.3), MSH2 (*120435, 2p21-22)	Репарация неспаренных оснований ДНК	Опухоли сальных желёз; опухоли, ассоциированные с синдромом Lynch	

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (FAP, #175100)	APC (*611731, 5q21-22)	Клеточная адгезия, сигнальные каскады	Множественные аденоматозные полипы толстой кишки, карциномы толстой кишки	
MUTYH-ассоциированный аденоматозный полипоз толстой кишки (MAP, #608456)	MUTYH (*604933, 1p32.1-34.3)	Экцизионная репарация оснований ДНК	Множественные аденоматозные полипы толстой кишки, карциномы толстой кишки	Рецессивный тип наследования
Синдром ювенильного полипоза (JPS, #174900)	BMPR1A (*601299), SMAD4 (*600993)	Серин/треонин-киназа; регуляция транскрипции	Изолированные или множественные гамартоматозные полипы желудочно-кишечного тракта	
Наследственный диффузный рак желудка (#192090)	CDH1 (*192090, 16q22.1)	Клеточная адгезия	Диффузный рак желудка, лобулярные карциномы молочной железы	
Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа	MEN1 (*131100, 11q13)	Регуляция транскрипции	Опухоли островков Лангерганса поджелудочной железы, гипофиза, парашитовидных желёз	

(MEN1, #131100)				
Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа (MEN2A, #171400; MEN2B, #162300)	RET (*164761, 10q11.2)	Рецепторная тирозинкиназа	Медуллярные карциномы щитовидной железы, феохромоцитомы, опухоли паращитовидных желёз (MEN2A), невриномы (MEN2B)	
Наследственный рак щитовидной железы (#155240)	RET (*164761, 10q11.2)	Рецепторная тирозинкиназа	Медуллярные карциномы щитовидной железы	
Cowden синдром (#158350)	PTEN (*601728, 10q23.31)	Тирозин- и серин/треонин-специфическая протеинфосфатаза	Множественные гамартомы, специфические поражения кожных и слизистых покровов, опухоли молочной железы, опухоли щитовидной железы	
Li-Fraumeni синдром (#151623)	TP53 (*191170, 17p13.1)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, клеточного цикла,	Опухоли различных типов (саркомы, опухоли молочной железы, опухоли мозга, лейкозы и т.д.)	

		транскрипции		
Peutz-Jeghers синдром (#175200)	STK11 (*602216, 19p13.3)	Серин/треонин-киназа	Множественные гамартомы; специфические пигментные пятна на губах, слизистых покровах ротовой полости, пальцах; полипы и опухоли различных локализаций	
Наследственная меланома (#155600)	CDKN2A (*600160, 9p21), CDK4 (*123829, 12q14)	Регуляция клеточного цикла	Диспластические невусы и меланомы	
Семейная атипичная меланома/рак поджелудочной железы; FAMMMPC (#606719)	CDKN2A (*600160, 9p21)	Регуляция клеточного цикла	Диспластические невусы и меланомы; рак поджелудочной железы	
Gorlin синдром (#109400)	PTCH1 (*601309, 9q22.3)	Sonic Hedgehog рецептор	Невоидные базалиомы	
Нейрофиброматоз I типа (#162200)	NF1 (+162200, 17q11.2)	Регуляция RAS-зависимого	Специфические поражения кожи (пятна цвета “кофе с	



		сигнального каскада	молоком”), нейрофибромы	
Нейрофиброматоз II типа (#101000)	NF2 (*607379, 22q12.2)	Контактное торможение клеточной пролиферации	Опухоли акустического нерва, менингиомы	
Von Hippel-Lindau синдром (#193300)	VHL (*608537, 3p25-26)	Регуляция клеточного ответа на гипоксию	Опухоли почек, надпочечников, поджелудочной железы, сетчатки; гемангиобластомы	
Наследственная ретинобластома (#180200)	RB1 (+180200, 13q14.2)	Регуляция клеточного цикла	Ретинобластомы, остеосаркомы	
Наследственная опухоль Вилмса (#194070)	WT1 (*607102, 11p13)	Регуляция транскрипции	Нефробластомы	

**Таблица 2.** Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку

<b>Тип новообразования</b>	<b>Рекомендуемые процедуры</b>	<b>Возраст начала обследований</b>	<b>Интервал</b>
<b>Наследственный рак молочной железы и яичника</b>			
Рак молочной железы			
	Самообследование молочных желёз	18 лет	1 мес.
	Обследование молочных желёз у маммолога	25 лет	6 мес.
	Магнитно-резонансная томография	25-30 лет	6-12 мес.
	Маммография	25 лет	6-12 мес.
Рак яичника			
	Ультразвуковое исследование	35 лет	6 мес.
	Определение уровня маркера СА-125	35 лет	6 мес.
<b>Наследственный рак толстой кишки (и эндометрия)</b>			
Рак толстой кишки			
	Колоноскопия	20-25 лет	12-36 мес. до 40 лет; 12 мес. после 40 лет.
Рак эндометрия			
	Ультразвуковое исследование	30 лет	12 мес.
	Аспирационная биопсия эндометрия	30 лет	12 мес.
<b>Семейный полипоз толстой кишки</b>			
Полипы и злокачественные новообразования толстой кишки			
	Колоноскопия, сигмоидоскопия	10-15 лет	12 мес.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Familial Cancer Database <http://www.familialcancerdatabase.nl/>
2. Genetics Home Reference <http://ghr.nlm.nih.gov/>
3. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
4. Введение в молекулярную диагностику. Т. 2. Молекулярно-генетические методы в диагностике наследственных и онкологических заболеваний. / Под. ред. акад. М.А. Пальцева и проф. Д.В. Залетаева. – 2011. – М.: Медицина. – 504 с.
5. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. Методическое пособие для студентов медицинских вузов / Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. – 2007. – СПб. : Издание СПбГПИМА. – 24 с.
6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – С. 258-266.
7. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – С. 102-109.
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. – СПб.: Печатный дом МАПО. – 2007. – 210 с.
9. Соколенко А.П. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации / Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., Суспицын Е.Н. и др. // Acta Naturae. – 2010 – Т. 2. – С. 53-57.
10. Соколенко А.П. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В., Шерина Н.Ю. и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 3. – С. 43-49.