

ЛИТЕРАТУРА

1. Пикин О. В. // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 1. — С. 49—52.
2. Раикин Л. А., Бокань Ю. И., Новиков Ю. Ю. // Медицина за качество жизни. — 2006. — № 2. — С. 29—34.
3. Суховская О. А., Илькович М. М., Игнатьев В. А. // Пульмонология. — 2003. — № 1. — С. 96—100.
4. Тарасов В. А., Виноградова М. В., Шаров Ю. К. и др. // III Съезд онкологов стран СНГ. — Минск, 2004. — С. 88.
5. Cella D. F., Bonomi A. E., Lloyd A. R. et al. // Lung Cancer. — 1995. — Vol. 12. — P. 199—220.
6. Kogal R., Yamamoto J., Saiura A. et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 36, N 10. — P. 643—648.
7. Lencion R. // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 621—628.
8. Limmer S., Oevermann E., Kollaitis C. et al. // Langenbeck's Arch. Surg. — 2010. — Vol. 395, N 8. — P. 1129—1138.
9. Tristan D., Yan T., King J. et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14, N 5. — P. 1718—1726.

Поступила 11.05.11

© А. П. ЧУДИНА, 2012

УДК 616.345/35-006.6-092:612.6.05]-07

А. П. Чудина

СИНДРОМ ЛИНЧА И СПОРАДИЧЕСКИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (дир. — акад. РАН М. И. Давыдов) РАМН, Москва

Из Московского онкогенетического регистра отобрана 201 семья, где были случаи рака толстой кишки у родственников I степени родства, семьи находились под наблюдением не менее 5 лет. Группа разделена на 3 подгруппы: 6 семей — с синдромом Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки), 36 — раковые семьи, не синдром Линча и 159 — нераковые семьи. Сравнительный анализ показал, что семьи с синдромом Линча значительно отличаются от семей двух других подгрупп по следующим признакам: 1) отягощенность раком — больны более 60% родственников старше 20 лет; 2) высокая частота множественных опухолей у женщин (57,1%); 3) ободочная кишка (поражается раком чаще, чем прямая; 4) у женщин рак тела матки — вторая локализация после колоректального рака; 5) первые злокачественные новообразования возникают на 10—20 лет раньше, и больные живут с опухолью на 5—7 лет дольше, чем в двух других группах; 6) за 5 лет наблюдения новые случаи рака возникли в 50% семей у родственников I степени родства и в 83% семей у родственников I—III степени родства. Раковые семьи от нераковых отличались лишь по общей отягощенности раком (РС — 35,6%, НеРС — 12,5%) и по частоте новых случаев у родственников I—III степени родства (РС — 33,3%, НеРС — 10,7%).

Ключевые слова: синдром Линча, наследственный неполипозный колоректальный рак, раковые семьи

LYNCH SYNDROME AND SPORADIC COLORECTAL CANCER: CLINICAL AND GENEALOGICAL FEATURES

A. P. Chudina

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Two hundred and one families that had cases of colorectal cancer among first-degree relatives and had been followed up for at least 5 years were selected from the Moscow Familial Cancer Registry and divided into 3 groups: 1) 6 families with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer); 2) 36 cancer families without Lynch syndrome; 3) 159 noncancer families. Comparative analysis has shown that the families with Lynch syndrome significantly differ from those of two other subgroups in the following respects: 1) hereditary cancer loading (cancer cases in more than 60% of relatives over 20 years of age); 2) high incidence rates for multiple cancers in women; 3) more common cancer involvement of the colon than the rectus; 4) cancer of the corpus uteri is a second malignancy after colorectal cancer among women; 5) primary malignancies occur 10-20 years earlier with the tumor-specific survival being 5-7 years longer than in the two other groups; 6) during a 5-year follow-up, new cancer cases occurred among first-degree and first-to-third-degree relatives in 50 and 83% of the families, respectively. The cancer families differed from noncancer ones only in general hereditary cancer loading (35.6 versus 12.5%) and in the rate of new cases in first-to-third relatives (33.3% versus 10.7%).

Key words: Lynch syndrome, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, cancer families

Накопление случаев рака толстой кишки (колоректальный рак — КРР) в семьях может быть обусловлено наследованием одного из мутантных генов. Это прежде всего гены, связанные с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (ННПРС) — синдромом Линча (гены *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH6* и др.), а также гены наследственных полипозов желудочно-кишечного тракта, главным образом семейного аденоматоза толстой кишки (ген *APC*). Риск возникновения рака при синдроме Линча и при семейном аденоматозе составляет около 90%.

Для корреспонденции: Чудина Алла Петровна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. химического канцерогенеза; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: chudina35@mail.ru.

Точное выявление носителя мутантного гена с помощью молекулярно-генетических методов в настоящее время не может широко использоваться для скрининга наследственно предрасположенных людей в связи со сложностью и дороговизной методик. Клинико-генеалогический анализ родословных не только помогает сузить район поиска лиц с высоким риском для возможного проведения в дальнейшем молекулярно-генетической идентификации, но во многих случаях до сих пор остается единственным доступным методом выявления наследственной предрасположенности. Поэтому усовершенствование этого метода, уточнение его критериев актуально по сей день.

Целью настоящей работы было изучение связи семейного накопления КРР как главного признака синд-

рома Линча (сЛинча) с другими известными критериями, такими как более молодой возраст возникновения опухоли, большая продолжительность жизни после установления диагноза, первичная множественность новообразований. Объективной оценкой значения перечисленных критериев в нашем исследовании послужила частота новых случаев злокачественных новообразований, возникших за время 5-летнего наблюдения.

Работа проведена на материалах Московского онкогенетического регистра (МОГР), функционирующего с 1990 г. при Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина и на базе онкологического диспансера № 4 Москвы [2]. В МОГР включены данные о родословных более 6 тыс. онкологических больных. Сведения получены в результате почтового, реже телефонного или личного опроса больных. Онкологические диагнозы всех пробандов и части родственников верифицированы по выпискам из стационаров, амбулаторным картам и по данным Московского канцер-регистра. С 1995 г. проводится мониторинг сведений о семьях, включенных в регистр 5 лет назад и более. Сведения о пробандах и некоторых родственниках сначала уточняются по амбулаторным картам и по базе данных канцер-регистра. Семьям, с которыми возможно связаться через пробандов или родственников, предлагается повторное анкетирование.

Из 1185 повторно опрошенных семей отобрана 201, где встречались больные КРР среди родственников I степени родства (включая пробанда). Выборка разделена на 3 группы. В 1-ю группу вошли 6 семей с сЛинча. Это 5 семей, где ранее были выявлены мутации генов *hMSH2* (4 семьи) и *hMLH1* (1 семья) [4], и 1 семья, не исследованная молекулярно-генетически, но с типичной клинико-генеалогической картиной сЛинча. Во 2-ю группу вошли 36 семей, в которых было 3 случая и более злокачественных новообразований (ЗН) разных локализаций у родственников, находящихся в I степени родства к одному из больных, и поражение касалось двух поколений и более. Ни первичная множественность, ни возраст возникновения заболевания не учитывались. Группа обозначена как раковые семьи (РС). 3-ю группу составили 159 семей, условно обозначенных как нераковые (HePC), хотя в 72 из них были ЗН у 1—2 родственников I степени родства, не считая пробандов.

Группы сравнивали по частоте больных ЗН среди родственников I степени родства, частоте первично-множественных поражений, относительной частоте рака некоторых локализаций, возрасту возникновения ЗН, продолжительности жизни больного после диагно-

стирования опухоли и частоте семей с новыми случаями рака. Поскольку семьи наблюдаются разное время, но не менее 5 лет, в работе использованы сведения, относящиеся только к этому сроку наблюдения.

Для анализа и оценки полученных результатов использовались стандартные биометрические методы, пакет программ Excel 5.0, а также некоторые методы онкоэпидемиологии.

В сравниваемых группах число родственников было приблизительно одинаково. В среднем на семью приходилось 5—6 родственников, включая пробандов. Во всех группах женщин было больше, чем мужчин за счет большего числа женщин среди пробандов. В группе сЛинча пробандами были только женщины. Наиболее многочисленными были семьи группы РС, наименее — группы сЛинча, однако эти различия статистически незначимы.

Семейная отягощенность раком оценивалась по общей частоте больных любыми ЗН среди родственников I степени родства. Она была наибольшей в группе сЛинча: к 1-й регистрации частота больных среди всех родственников, достигших 20 лет, составляла 61,5%. Это значимо выше аналогичной частоты ЗН у родственников в двух других группах: 35,6% в группе РС и 10,5% в группе HePC ($p < 0,01$). Во всех группах частота больных среди женщин была несколько выше, чем среди мужчин. Наибольшая частота онкологических больных была среди женщин из группы сЛинча (66,7%).

Одним из признаков наследственных форм рака считается высокая частота множественных поражений. По данным разных авторов, частота первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) среди онкологических больных колеблется от 0,04 до 11% (чаще 3—6%) [3]. В табл. 1 представлена частота ПМЗН у пробандов и родственников I степени родства в исследованных нами группах.

В группе HePC частота больных с ПМЗН примерно соответствовала данным литературы (колебалась от 2,6 до 9,3%). Всего из 243 больных этой группы у 14 были ПМЗН (5,8%). В группе РС частота пробандов с ПМЗН была несколько выше по сравнению с пробандами группы HePC, но она оказалась неожиданно низкой у родственников — только 1 случай на 68 больных. Всего из 103 больных у 6 (5,8%) человек были ПМЗН, т. е. группа РС в целом не отличалась от группы HePC.

В группе сЛинча частота больных с ПМЗН была высокой у женщин, как пробандов, так и родственников (соответственно 50,0 и 62,5%). Различие с HePC и РС статистически значимо ($p < 0,01$). Из 8 больных муж-

Таблица 1

Частота больных с ПМЗН по 1-й регистрации семьи (пробанды и родственники I степени родства)

Группа (число семей)	Больные	Частота больных с ПМЗН*			
		пробанды		родственники I степени родства	
		женщины	мужчины	женщины	мужчины
сЛинча (6)	Всего	6	0	8	8
	С ПМЗН	3		5	1
	(% + m)	(50,0 + 22,4)**		(62,5 + 17,1)***	(12,5 + 11,7)
РС (36)	Всего	29 ^{4*}	6	38	30
	С ПМЗН	4	1	1	0
	(% + m)	(13,8 + 6,4)	(16,7 + 15,2)	(2,6 + 2,6)	
HePC (159)	Всего	116	43	46	38
	С ПМЗН	6	4	3	1
	(% + m)	(5,2 + 2,1)	(9,3 + 4,4)	(6,5 + 3,6)	(2,6 + 2,6)

Примечание. * — частота больных с ПМЗН рассчитана на общее число больных; ** — различие с группой HePC достоверно ($p < 0,01$); *** — различие с группами РС и HePC достоверно ($p < 0,01$); ^{4*} — у 1 пробанда-женщины было доброкачественное новообразование.

чин в этой группе только у 1 были ПМЗН (3 КРР). Полученный результат, возможно, свидетельствует о том, что высокая частота ПМЗН характерна только для больных женщин с сЛинча. Однако нельзя исключить, что при большем числе наблюдений и у мужчин с синдромом частота ПМЗН окажется повышенной. Всего из 22 больных у 9 (40,9%) были ПМЗН.

В течение 5 лет наблюдения у больных из всех трех групп возникали повторные случаи ЗН. Это, однако, не повлияло существенно на результаты: как и при первой регистрации, наибольшая частота ПМЗН была у женщин из группы сЛинча и не было существенных различий между группами РС и НеРС.

Анализ относительной частоты ЗН некоторых локализаций у женщин и мужчин представлен в табл. 2 и 3.

В анализ включены ЗН, возникшие до 1-й регистрации семьи, а также в течение 5 лет наблюдения. При первичной множественности каждая опухоль учитывалась отдельно. Поскольку все 3 группы отбирались по признаку наличия больных раком ободочной и/или прямой кишки, эти опухоли составляли большинство. Некоторые локализации представлены 1—2 случаями, в таблицы они включены только в общую сумму новообразований.

В нераковых семьях рак ободочной и прямой кишки встречался с одинаковой частотой: по 32% у женщин и по 33% у мужчин. В группе РС у мужчин также была одинаковая частота рака ободочной и прямой кишки, по 27,5%, а у женщин несколько чаще был рак ободочной, чем прямой кишки (24,7 и 16,9%). По статистическим данным о структуре заболеваемости раком в России и странах СНГ за 2003 г., у мужчин рак ободочной и прямой кишки имеет примерно одинаковую частоту (5,4 и 5,0%), а у женщин несколько большее место занимает рак ободочной кишки (6,8 и 5%) [1].

В группе сЛинча и у женщин, и у мужчин рак ободочной кишки встречался значимо чаще, чем рак прямой кишки, соответственно у женщин 31,3 и 12,5%, а у мужчин 66,7 и 25%. По-видимому, это связано с более частым поражением проксимального отдела толстой кишки при наследственной форме колоректального рака. Из других локализаций рака в группе сЛинча у мужчин был только 1 случай — опухоль головного мозга. У женщин из группы сЛинча 2-е место занимает рак тела матки — 18,8%, что достоверно выше частоты этой формы рака в группе НеРС — 3,4% ($p < 0,05$). В группе РС большое

место занимает рак молочной железы — 16,9%, а также рак яичников — 9,1%. В этой группе часть семей, возможно, имеет синдром наследственного рака молочной железы и яичников (BrCa1).

Молодой возраст возникновения ЗН и большая продолжительность жизни с опухолью также считаются признаками наследственного рака. Данные о среднем возрасте возникновения ЗН и продолжительности жизни с опухолью представлены в табл. 4.

В сводку включены те, кто уже был болен к 1-й регистрации семьи. При первичной множественности учитывался возраст возникновения первой опухоли.

В среднем первые ЗН у членов семей из группы сЛинча возникали на 10—20 лет раньше, чем у родственников из двух других групп: средний возраст в группе сЛинча 44—48 лет, в группе РС 54—66 лет, в группе НеРС 54—64 года. Различия значимы ($p < 0,01$). В то же время в группах НеРС и РС встречались и очень молодые (22, 23 года), и очень старые (87, 93 года) больные. В группе сЛинча возрастной разброс был меньше: минимальный возраст 30 лет, максимальный — 69 лет. В группе сЛинча большинство больных заболели до 50 лет: 71,4% женщин и 87,5% мужчин. При этом 21,4% женщин и 25% мужчин заболели в возрасте до 40 лет. В двух других группах картина прямо противоположна: 70—80% больных заболели после 50 лет и из них большинство заболели после 60 лет. В этих группах частота тех, кто заболел до 40 лет, не превышала 10%.

Продолжительность жизни с опухолью — показатель, который зависит от многих причин, и прежде всего от уровня медицинской помощи в месте и во время проживания заболевшего. Но поскольку анализируемые семьи взяты из одного источника, было сочтено возможным проанализировать и этот показатель. Использованы данные о тех, кто заболел до 1-й регистрации семьи. Показатель рассчитан от установления диагноза до смерти больного, а для тех, кто жив, включая 5-летний период после 1-й регистрации семьи (см. табл. 4).

Наибольшая средняя продолжительность жизни с опухолью была у женщин-пробандов из группы сЛинча — 14,8 года. Больные родственники из этой группы также жили дольше по сравнению с родственниками из двух других групп ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание то, что во всех группах продолжительность жизни пробандов была больше, чем родственников. В качестве

Таблица 2

Относительная частота ЗН некоторых локализаций у женщин

Группа	РОК		РПК		РТМ		РЯ	РМЖ	РБрЛ	Всего*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%					
сЛинча	10	31,3 ± 8,2	4	12,5 ± 5,9**	6	18,8 ± 6,9***	3	9,4 ± 5,2	2	6,3 ± 4,3	32
РС	19	24,7 ± 7,9	13	16,9 ± 4,3**	5	6,5 ± 2,8	7	9,1 ± 3,3	13	16,9 ± 4,3	77
НеРС	57	32,0 ± 3,5	57	32,0 ± 3,5	6	3,4 ± 1,4	6	3,4 ± 1,4	16	9,0 ± 2,1	178

Примечание. РОК — рак ободочной кишки, РПК — рак прямой кишки, РТМ — рак тела матки, РЯ — рак яичников, РМЖ — рак молочной железы; * — в том числе других локализаций; ** — различие с группой НеРС достоверно ($p < 0,01$); *** — различие с группой НеРС достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3

Относительная частота ЗН некоторых локализаций у мужчин

Группа	РОК		РПК		РЖ		РПЖ		РБрЛ		Всего*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
сЛинча	8	66,7 ± 13,6**	3	25,0 ± 12,5	0		0		0		12
РС	11	27,5 ± 7,1	11	27,5 ± 7,1	3	7,5 ± 4,2	4	10,0 ± 4,7	2	5,0 ± 3,5	40
НеРС	31	33,0 ± 4,9	31	33,0 ± 4,9	13	13,8 ± 3,6	2	2,1 ± 1,5	6	6,4 ± 2,5	94

Примечание. РОК — рак ободочной кишки, РПК — рак прямой кишки, РЖ — рак желудка, РПЖ — рак поджелудочной железы, РБрЛ — рак бронхов и легкого; * — в том числе других локализаций; ** — различие с группами НеРС и РС достоверно ($p < 0,05$).

Возраст возникновения ЗН и продолжительность жизни больных ($M \pm m$)

Группа	Пробанды				Родственники I степени родства			
	женщины		мужчины		женщины		мужчины	
	число больных	число лет	число больных	число лет	число больных	число лет	число больных	число лет
сЛинча:								
возраст*	6	43,5 ± 2,6***	0	0	8	47,8 ± 4,4***	8	43,5 ± 2,6***
продолжительность жизни**		14,8 ± 4,7 ^{4*}				10,2 ± 2,8 ^{4*}		9,3 ± 4,2 ^{4*}
PC:								
возраст*	29	53,8 ± 1,8	6	58,7 ± 3,9	38	60,8 ± 2,4	30	65,7 ± 2,8
продолжительность жизни**		9,3 ± 1,2		9,3 ± 2,6		4,3 ± 1,1		1,9 ± 0,4
HePC:								
возраст*	116	54,0 ± 1,1	43	57,0 ± 1,4	46	64,3 ± 2,2	38	62,8 ± 2,0
продолжительность жизни**		9,6 ± 0,6		8,1 ± 0,7		2,9 ± 1,0		2,4 ± 0,7

Примечание. * — средний возраст возникновения любого ЗН. При ПМЗН берется возраст первой опухоли; ** — продолжительность жизни от первого онкологического диагноза до смерти, а для живых — включая 5-летний период после 1-й регистрации семьи; *** — различие с группами HePC и PC достоверно ($p < 0,01$); ^{4*} — различие с группами HePC и PC достоверно ($p < 0,05$).

Частота семей с новыми случаями ЗН у кровных родственников и пробандов за 5-летний период наблюдения

Группа семей	Всего семей	Частота семей с новыми случаями ЗН			
		у родственников I степени родства и пробандов		у родственников I—III степени родства и пробандов	
		абс.	%	абс.	%
сЛинча	6	3	50,0 ± 20,4*	5	83,3 ± 15,2**
PC	36	5	13,8 ± 5,8	12	33,3 ± 7,9*
HePC	159	13	8,2 ± 2,2	17	10,7 ± 2,5

Примечание. * — различие с группой HePC достоверно ($p < 0,05$); ** — различие с группами HePC и PC достоверно ($p < 0,01$).

объяснения можно предположить, что на анкетирование с большей охотой отвечают больные с благоприятным течением заболевания. Возможно также, что пробанды не всегда точно осведомлены о сроках начала заболевания у родственников.

Новые ЗН возникали в семьях всех трех групп. В табл. 5 представлены данные о частоте семей, в которых новые ЗН диагностированы у пробандов и кровных родственников I—III степени родства в течение 5 лет.

Если учитывать только пробандов и родственников I степени родства, то новые случаи ЗН возникли в 50% семей группы сЛинча, в 13,8% семей группы PC и в 8,2% семей группы HePC. Различия достоверны только между сЛинча и HePC ($p < 0,05$). В группе сЛинча новые ЗН возникли лишь у тех, кто был ранее болен (вторые—третьи опухоли). В двух других группах были как повторные, так и первичные случаи ЗН. Можно предполагать, что в семьях с сЛинча практически не осталось носителей генетически обусловленной предрасположенности к раку (некому болеть).

Если учитывать и более отдаленных родственников (до III степени родства), о которых сообщали пробанды, то новые ЗН возникли в 83% семей группы сЛинча, в 33% семей группы PC и в 13% семей группы HePC. Различия достоверны между всеми группами ($p < 0,01$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что при сЛинча частота больных ЗН среди родственников I степени родства достигает 60% и более. Более чем у половины больных женщин и у 12,5% мужчин поражение носит множественный характер. Особенностью спектра новообразований у больных с сЛинча является более частое по-

ражение ободочной кишки по сравнению с прямой кишкой и повышенная частота рака тела матки. Новообразования у членов семей с сЛинча возникают на 10—20 лет раньше, чем у родственников из семей без синдромальной патологии. В этой группе моложе 50 лет было 71—88% больных, а моложе 40 лет 21—25%. В двух других группах картина прямо противоположна: 70—80% больных заболели после 50 лет, и из них большинство — после 60 лет. В этих группах частота тех, кто заболел до 40 лет, не превышала 10%. Средняя продолжительность жизни с опухолью больными из группы сЛинча на 5—7 лет больше по сравнению с больными из двух других групп. Наконец, новые ЗН в семьях с сЛинча в течение 5 лет возникают значительно чаще, чем в семьях двух других групп. В группе PC новые случаи ЗН возникали несколько чаще, чем в HePC, но достоверным отличием становилось лишь в том случае, если учитывались родственники до III степени родства. В целом группа, видимо, довольно разнородна и в большинстве своем состоит из семей, в которых накопление 3 случаев рака и более обусловлено действием нескольких генов (полигенный тип наследования), а также воздействием факторов среды. Очевидно, что только при установленной моногенной наследуемости все декларируемые признаки наследственного рака проявляются в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. — М., 2005.
2. Чудина А. П. // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 540—543.
3. Юрин А. Г. // Вопр. онкол. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 376—382.
4. Maliaka Y. K., Chudina A. P., Belev N. F. et al. // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 97. — P. 251—255.