



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при семейных вариантах колоректального рака

J. Balmaña¹, A. Castells² & A. Cervantes³

¹Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital;

²Department of Gastroenterology, Hospital Clinic, CIBERehd, IDIBAPS,
University of Barcelona, Barcelona;

³Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA,
University of Valencia, Valencia, Spain

Введение

- Колоректальный рак (КРР) представляет собой заболевание со сложной этиологией. В его развитии важную роль играют диета и экологические факторы, в 15-30% случаев значимыми оказываются генетические факторы. Около 5% всех форм колоректального рака развивается на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (наследственный неполлипозный колоректальный рак, ННКРР), семейный аденоматозный полипоз (САП) и МУТЮН-ассоциированный полипоз (МАП).
- О семейном колоректальном раке говорят в тех случаях, когда колоректальный рак встречается, но без доказательств в пользу наследственных синдромов. Риск развития колоректального рака увеличивается в 2-3 раза для субъектов, имеющих одного заболевшего КРР родственника первой линии родства, если на момент постановки диагноза возраст родственника превышал 50 лет. Для субъектов с двумя и более родственниками первой линии родства, заболевшими КРР в любом возрасте, или с одним родственником первой линии родства, заболевшим в возрасте до 50 лет, риск развития КРР увеличивается в 4-6 раз.
- Для субъектов с умеренным риском развития КРР (RR >4) рекомендуется проведение колоноскопии каждые 3-5 лет, начиная за 5–10 лет до впервые установленного диагноза КРР у родственника или при достижении 45-летнего возраста [III,C].

Синдром Линча

Заболеваемость

- Синдром Линча относится к заболеваниям, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, представляя собой 3% всего КРР. Причиной его возникновения является мутация одного из генов, ответственных за ошибки репарации ДНК (mismatch repair — MMR): MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2.

Диагностика

- Дефекты MMR сопровождаются неустойчивостью микросателлитов ДНК опухолевых клеток, что называется микросателлитной нестабильностью (МСН). При КРР, ассоциированном с синдромом Линча, эта молекулярная особенность обнаруживается в более чем в 90% случаев. Иммуногистохимическим методом, использующим антитела к четырем белкам MMR, может быть показана потеря экспрессии белка геном, вызывающим болезнь.
- В настоящее время Амстердамские критерии II/ Исправленные критерии Bethesda (таблица №1) используются для отбора больных КРР, нуждающихся в исследовании микросателлитной нестабильности и/или иммуногистохимического анализа опухоли. А для пациентов с признаками наличия микроса-

теллитной нестабильности или потери MMR экспрессии необходимо выполнение анализа мутации. В семьях с высокой вероятностью наличия мутации (Амстердамские критерии II, компьютерные модели) первостепенным методом является иммуногистохимический анализ, так как он может указать на необходимость выполнения анализа мутации. В других семьях на первом этапе можно использовать как исследование микросателлитной нестабильности, так и иммуногистохимический анализ.

- При обнаружении потери экспрессии MLH1/PMS2 следует применять дополнительные анализы (BRAFV600E и анализ метилирования MLH1 промотора) для исключения гиперметилирования MLH1 промотора. Полученные результаты генеалогического анализа и MSI/IHC анализа необходимо обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах (с участием патологоанатомов, клинических и молекулярных генетиков, гастроэнтерологов, хирургов, клинических онкологов и т.д.) [С].

Стадирование и оценка риска

- Носители мутации гена MMR имеют высокий риск развития КРР (суммарный риск составляет 30-80%), рака эндометрия (суммарный риск составляет 30-60%) и других ассоциированных опухолей (риск <10 – 15%).
- Опухоли, наблюдаемые при семейном синдроме Линча, диагностируются в относительно раннем возрасте (средний возраст КРР — 45 лет) и могут быть множественными (синхронный или метахронный КРР представлен в 30% случаев). В 2/3 случаев КРР локализуется в проксимальной части ободочной кишки. Канцерогенез при синдроме Линча ускорен, развитие рака из колоректальной аденомы может занять менее 3 лет.

Лечение

Хирургическое лечение КРР

- В связи с высоким риском развития синхронных опухолей перед выполнением резекции ободочной кишки необходимо осмотреть всю кишку. Существуют данные о риске развития вторых опухолей ободочной кишки после лечения первичного КРР при синдроме Линча, который составил 16% после 10 лет наблюдения.
- Тактика лечения КРР у пациентов с семейным синдромом Линча, оно должно быть подобрано в индивидуальном порядке. Среди молодых пациентов (<50 лет) необходимо обсуждать возможные альтернативы расширенной резекции [III,С].

Химиотерапия

- К настоящему моменту в лечении КРР доказана эффективность трех химиотерапевтических препаратов: 5-фторурацила (в сочетании с или без лейковорина), оксалиплатина и иринотекана. К сожалению, не известна эффективность химиотерапевтических агентов при МСН высокой степени или синдроме Линча. Для формулирования определенных рекомендаций необходимо проведение проспективных клинических исследований [III].

Наблюдение

- Периодическое выполнение колоноскопии приводит к выявлению КРР на ранней стадии, уменьшению риска развития КРР на 63% и значительному уменьшению смертности от КРР [II, В]. Доказано, что 3-летний интервал между проведением колоноскопии является относительно эффективным [II, В]. Но учитывая, что распространенный КРР может обнаруживаться даже через 2-3

года после выполнения колоноскопии, оптимальный интервал между наблюдениями, вероятно, лежит в промежутке между 1 — 2 годами [III,С].

- Наблюдение следует начинать в возрасте 20-25 лет. Выбор верхнего возрастного предела для наблюдения основывается на общем состоянии здоровья пациента и подбирается индивидуально. Наблюдение с регулярным обследованием прямой кишки следует продолжать и после колэктомии [III,С].

Семейный аденоматозный полипоз (САП) и MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП)

Заболеваемость

- САП является аутосомно-доминантным заболеванием, развивающимся в результате APC мутаций. САП ответственен за развитие 1% и менее всех форм КРР. В 15-20% случаев САП развивается без предшествующих клинических или генетических признаков.
- МАП (МАР) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся в результате би-аллельной мутации в MUTYH гене. Среди пациентов с 10-100 аденомами подобные мутации были обнаружены в 26-29% случаев, а среди пациентов с 100-1000 аденомами — в 7-29% случаев.

Диагностика

- САП. Клиническая диагностика классического САП основывается на обнаружении более 100 колоректальных аденом. У более чем 70% таких пациентов мутации могут обнаруживаться в APC гене. Родственникам первой линии родства следует рекомендовать проведение исследования на наличие мутации. Вялотекущий САП характеризуется наличием небольшого количества аденом и поздним началом болезни. Клиническая диагностика в этом случае более сложная со следующими предложенными критериями: должно быть (1) по крайней мере, 2 пациента в возрасте >30 с 10-99 аденомами или (2) один пациент в возрасте >30 с 10-99 аденомами и родственник первой линии родства, больной КРР с незначительным числом аденом. В обоих случаях в семье не должно быть родственников в возрасте моложе 30 лет с наличием более 100 аденом. У 25% пациентов из данной группы мутации могут обнаруживаться в APC гене.
- МАП. MUTYH-мутация обычно ассоциирована с вялотекущим полипозным фенотипом. Пациентов с более чем 10 полипами следует направлять на генетическую консультацию и проведение анализа на определение мутации MUTYH гена.

Стадирование и оценка риска

- САП. Тяжесть полипоза толстой кишки коррелирует с локализацией мутации в APC гене. У большинства пациентов сотни колоректальных полипов развиваются в детстве и юности. В возрасте до 10 лет КРР встречается крайне редко, а в возрасте 11-15 лет — эпизодически. Без хирургического вмешательства к 40-50 годам у пациентов с САП почти неизбежно разовьется КРР. После выполнения колэктомии остается риск развития аденом прямой кишки. Существует риск возникновения аденом и даже рака в резервуаре после выполнения резекции прямой кишки. Аденомы также встречаются и в верхнем желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатиперстной кишке. Если их оставить без лечения, то малигнизация развивается приблизительно в 5% случаев. Пациенты с САП также подвержены риску развития некоторых экстракишечных злокачественных и доброкачественных заболеваний. Рекомендации по наблюдению и лечению заболевания верхних отделов толстой кишки недавно широко обсуждались. Средний возраст пациентов с вялотекущим САП на момент диагности-

ки КРР на 10-15 лет больше, чем при классическом САП. У пациентов с вялотекущим САП в отличие от пациентов с классическим САП может развиваться только несколько аденом в правой половине толстой кишки.

- *МАП*. КРР, развивающийся в результате би-аллельных мутаций MUTYH, очень редко встречается в возрасте до 30 лет. У носителей би-аллельной мутации может развиваться небольшое количество аденом, а КРР чаще локализуется в проксимальной части толстой кишки. Аденомы (и рак) также развиваются в двенадцатиперстной кишке. Члены семьи с моно-аллельной мутацией MUTYH не находятся в группе риска развития КРР, поэтому они не нуждаются в регулярном выполнении колоноскопии.

Лечение

- *САП*. Хирургическое лечение показано при большом количестве аденом более 5 мм, включая аденомы с высокой степенью дисплазии. Большинству пациентов с классическим САП хирургическое лечение выполняется в возрасте 15-25 лет. К двум основным подходам в профилактической хирургии относятся резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (ИРА) и резекция ободочной кишки и прямой кишки с формированием резервуара из подвздошной кишки и илеоанального анастомоза (РИАА). Решение о выборе типа операции принимается в зависимости от многих факторов, включающих возраст больного, желания иметь детей, риска развития десмоида, локализации мутации в APC-гене (при возможности) и тяжести ректального (и ободочного) полипоза. РИАА является предпочтительным лечением для пациентов с наличием большого количества ректальных аденом (>15 – 20 аденом). При наличии в прямой кишке небольшого количества аденом или при их отсутствии в прямой кишке возможно выполнение любого из двух лечебных подходов, что необходимо обсуждать с пациентом. Пациентам с множественными крупными (>5 мм) аденомами в прямой кишке, сопровождающимися высокой степенью дисплазии, после ИРА показана резекция прямой кишки.
- *МАП*. Эндоскопическое удаление аденом возможно только в случае их небольшого количества. Если же необходимо выполнить операцию, то ИРА является достаточным в большинстве случаев. РИАА рекомендуется только в случае выраженного ректального полипоза.
- NSAIDs (нестероидные противовоспалительные препараты) и/или специфические COX-2 ингибиторы уменьшают проявление колоректальных (и двенадцатиперстных) аденом. Хотя не известно предотвращают ли эти препараты риск развития КРР. В связи с тем, что недавно среди пациентов, получающих COX-2 ингибиторы, было описано появление сердечнососудистых побочных эффектов, использовать их следует только в крайних случаях.

Наблюдение при САП до операции

- *Классический САП*: эндоскопическое обследование должно проводиться пожизненно. При бессимптомном носительстве мутации рекомендуется выполнение ректороманоскопии гибким фиброскопом каждые 2 года, начиная с 10-12-летнего возраста. При обнаружении хотя бы одной аденомы колоноскопию в последующем следует проводить ежегодно. Наблюдение среди субъектов высокого риска (родственники первой линии родства среди заболевших) в семье без обнаруженной APC-мутации необходимо проводить с 2-х годичным интервалом до 40-летнего возраста, а последующие обследования до 50-летнего возраста можно выполнять с удлинённым интервалом (каждые 3-5 лет) [III, V].
- *Вялотекущий САП*: рекомендуется выполнение колоноскопии каждые 2 года, начиная с 18-20-летнего возраста. При обнаружении хотя бы одной аденомы колоноскопию в последующем следует проводить ежегодно.

Наблюдение при МАП до операции

- Обследование с выполнением колоноскопии должно проводиться пожизненно. При бессимптомном носительстве би-аллельной мутации рекомендуется регулярное обследование каждые 2 года, начиная с 18-20-летнего возраста [III, B].

Наблюдение при САП и МАП после операции

- *Наблюдение после ИРА:* ректоскопию рекомендовано проводить с интервалом в 3-6 месяцев в зависимости от выраженности ректальных аденом.
- *Наблюдение после РИАА:* Эндоскопическое исследование резервуара из подвздошной кишки рекомендовано проводить с интервалом в 6-12 месяцев.

Таблица №1. Амстердамские критерии (версия II, исправленная) и рекомендации Bethesda

Амстердамские критерии II:

Должно быть, по крайней мере, 3 родственника с КРР или с опухолево-ассоциированным синдромом Линча: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеточника или раком почки.

- один родственник должен быть родственником первой линии родства по отношению к двум другим;
- как минимум два последующих поколения должны быть поражены,
- по крайней мере, один случай обнаружения опухоли должен быть диагностирован до 50-летнего возраста,
- в любом случае возникновения КРР необходимо исключать САП.

Исправленные рекомендации Bethesda:

КРР диагностируется у пациентов моложе 50 лет.

Наличие синхронного, метасинхронного колоректального рака или опухолево-ассоциированного* синдрома Линча, независимо от возраста.

КРР с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет.

Пациент с КРР и родственником первой линии родства, страдающим синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет.

Пациент с КРР с двумя или более родственниками первой или второй линии родства, страдающими синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста.

* опухоли, ассоциированные с синдромом Линча: колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак мочеточника, рак почки, опухоли билиарного тракта, опухоли головного мозга, аденомы сальных желез, кератоакантомы, рак тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–932.
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
3. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary non polyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851–1860.
4. Piñol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of the revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary non polyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 1986–1994.
5. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751–2763.
6. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–834.
7. Burn J, Bishop T, Mecklin JP et al. for the CAPP2 Investigators. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 2567–2578.

8. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–618.
9. Bertagnolli M, Niedzwiecki D, Compton C et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukaemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
10. Lindor N, Rabe K, Petersen G et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency. *Familial colorectal cancer type X. JAMA* 2005; 293: 1979–1985.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Е. А. Бузова