



ФГБУ «ЦСП» ФМБА России

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России



НМИЦ  
ОНКОЛОГИИ  
им. Н.Н. Блохина

# Клинический случай: молекулярно-генетическая диагностика синдрома Линча у пациентки с первично- множественными злокачественными новообразованиями

Лисица Т.С.

Научно-практическая конференция «Клиническая диагностика и  
Персонализированная медицина» 16-17 ноября 2022

Цель: демонстрации фенотипической variability синдрома Линча

Пациентка А., 68 лет

Диагноз: Первично-множественное злокачественное новообразование: 1) рак эндометрия, состояние после комбинированного лечения 2) рак левого мочеточника, состояние после нефруретерэктомии слева, рецидив от 2007, 2010 и 2011 гг., состояние после комбинированного лечения 3) синхронный рак восходящей ободочной и сигмовидной кишки, состояние после правосторонней гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки 4) рак двенадцатиперстной кишки, состояние после ПДР, холецистэктомии

# Анамнез заболевания

1990г (36 лет) –  
комбинированное  
лечение по поводу  
рака эндометрия

2003 год (49 лет) –  
макрогематурия,  
самостоятельно  
обратилась в  
НМИЦ онкологии,  
выявлена опухоль  
левого  
мочеточника

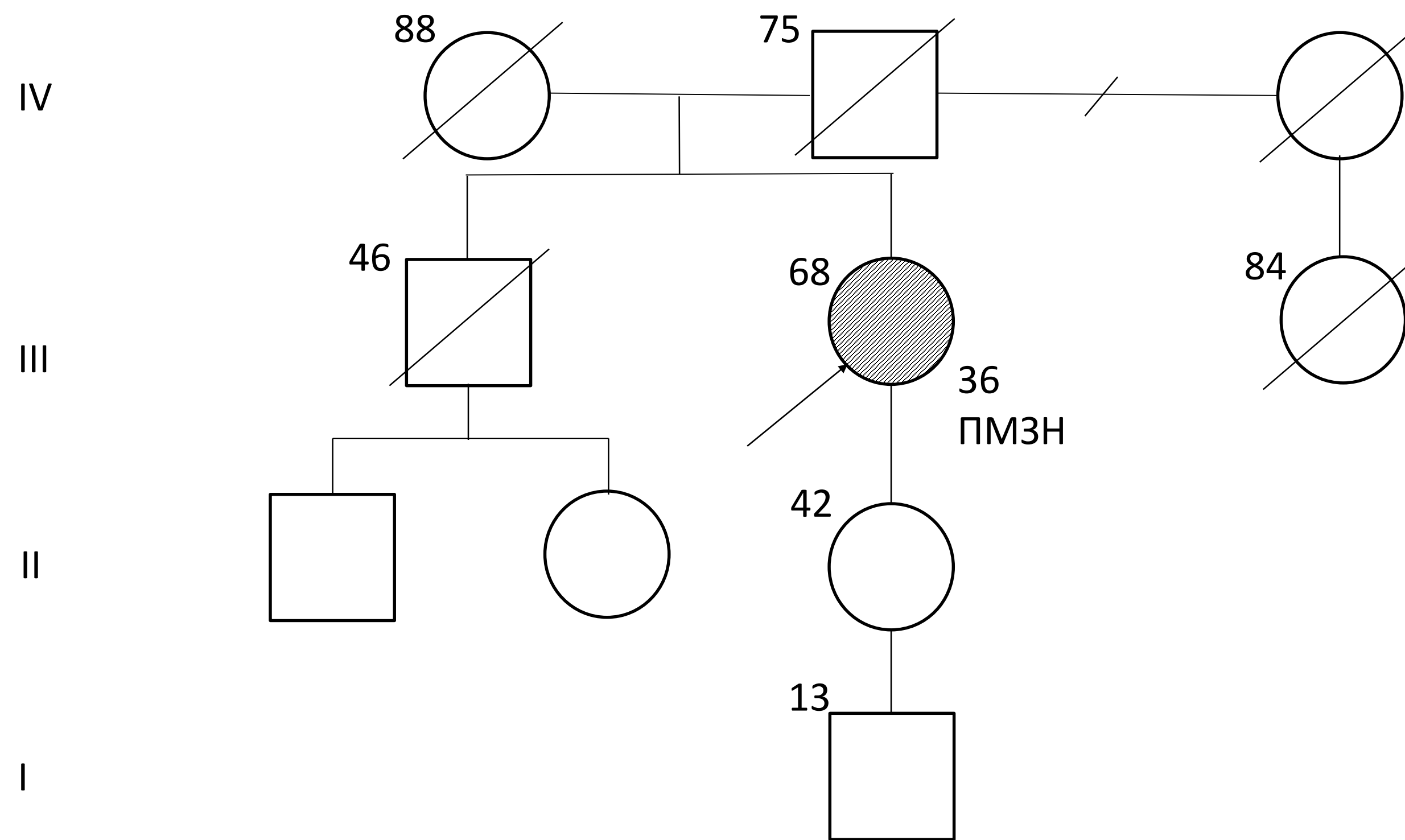
2015 год (61год) –  
синхронный рак  
восходящей  
ободочной и  
сигмовидной  
кишки

2002 год (48 лет) –  
операция по  
поводу  
конкремента,  
выявлена  
папиллярная  
опухоль  
мочеточника

2007, 2010 и 2011  
гг. – рецидив  
опухоли  
мочеточника

2022 год (68 лет) –  
аденокарцинома  
двенадцатиперстн  
ой кишки

# Семейный анамнез



# Консультация врача-генетика

Учитывая первично-множественный характер ЗНО (рак тела матки, рак мочеочника, рак восходящей ободочной и сигмовидной кишки, рак двенадцатиперстной кишки), ранний возраст манифестации и наличие микросателлитной нестабильности в опухоли двенадцатиперстной кишки, для определения дальнейшего прогноза заболевания, тактики лечения и профилактики, прогноза здоровья родственников, рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование для подтверждения/исключения диагноза наследственного опухолевого синдрома (синдром Линча и т.д.)



**1895** Олдред Скотт Уортин начинает исследование семьи G

**1913** Уортин публикует исследование семьи G

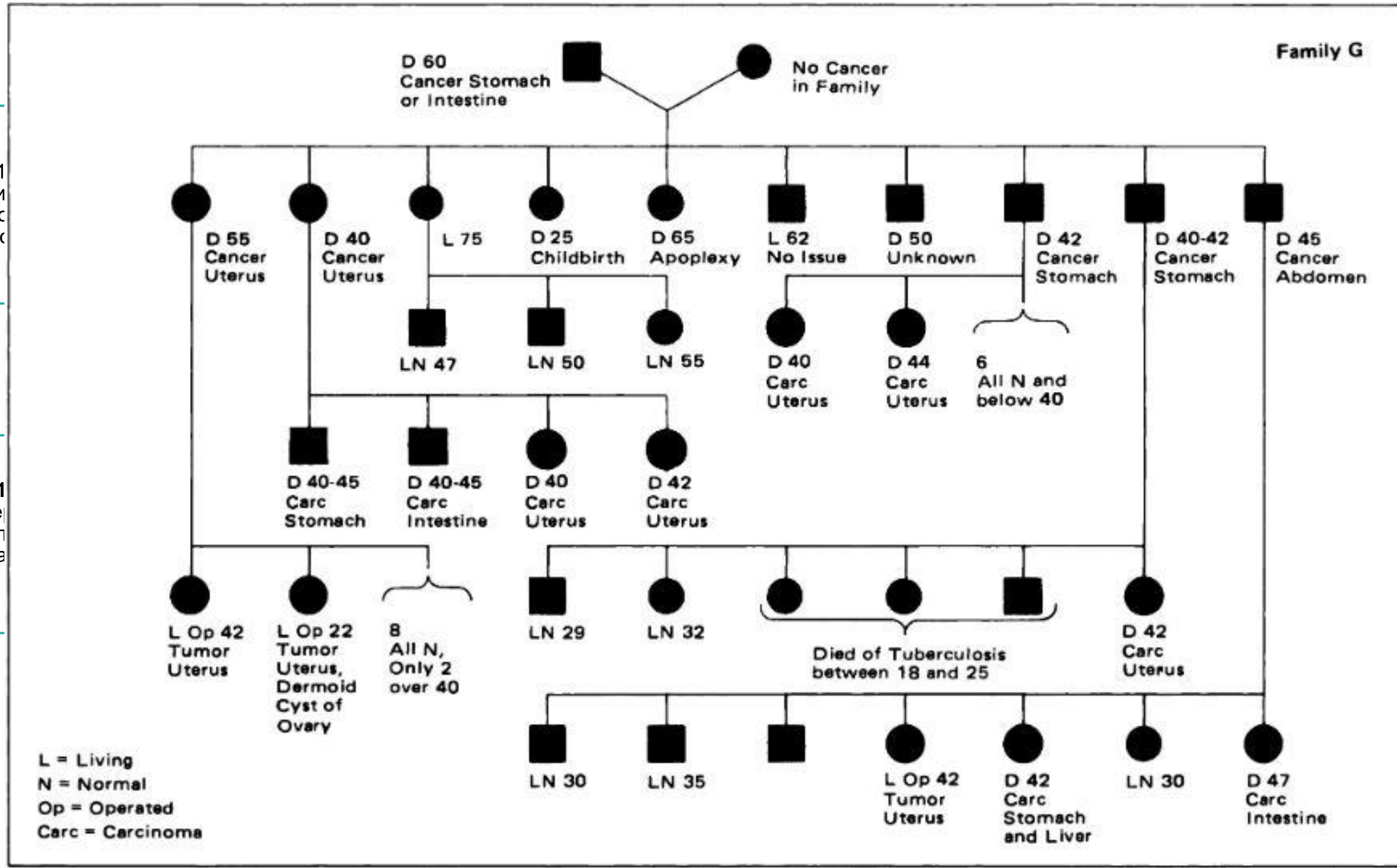
**1966** Генри Томпсон Линч публикует родословные семей N и M

**1971** Введение термина "синдром семейного рака" (cancer family syndrome)

**1977** Описана распространенность опухолей проксимального отдела толстой кишки при СЛ

1  
идентификация  
СЛ, с  
ассоциацией

1  
гетерозиготность  
неспецифичности



**87** Наблюдение стабильности гетерозиготности у MR-мутантных реальных штаммов

**1987** Идентификация мутации в семье G

Делеции *EPCAM* определены как причины эпимутаций *MSH2*

**1984** Введены термины СЛ и синдром ННРТК

**2004** Пересмотр рекомендаций рекомендации Bethesda

**2008** Призыв к всеобщему тестированию пациентов с КРП на СЛ, рекомендация урологического скрининга при СЛ

# Синдром Линча

наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся фенотипической и генетической гетерогенностью.

Наследственный неполипозный рак толстой кишки					
Локус	Фенотип	Наследование	Номер фенотипа	Ген	Номер гена/локуса
2p21-p16.3	синдром Линча 1	AD	120435	<i>MSH2</i>	609309
3p22.2	синдром Линча 2	AD	609310	<i>MLH1</i>	120436
7p22.1	синдром Линча 4	AD	614337	<i>PMS2</i>	600259
2p16.3	синдром Линча 5	AD	614350	<i>MSH6</i>	600678
3p24.1	Наследственный неполипозный рак толстой кишки тип 6		614331	<i>TGFBR2</i>	190182
14q24.3	Наследственный неполипозный рак толстой кишки тип 7		614385	<i>MLH3</i>	604395
2p21	синдром Линча 8	AD	613244	<i>EPCAM</i>	185535

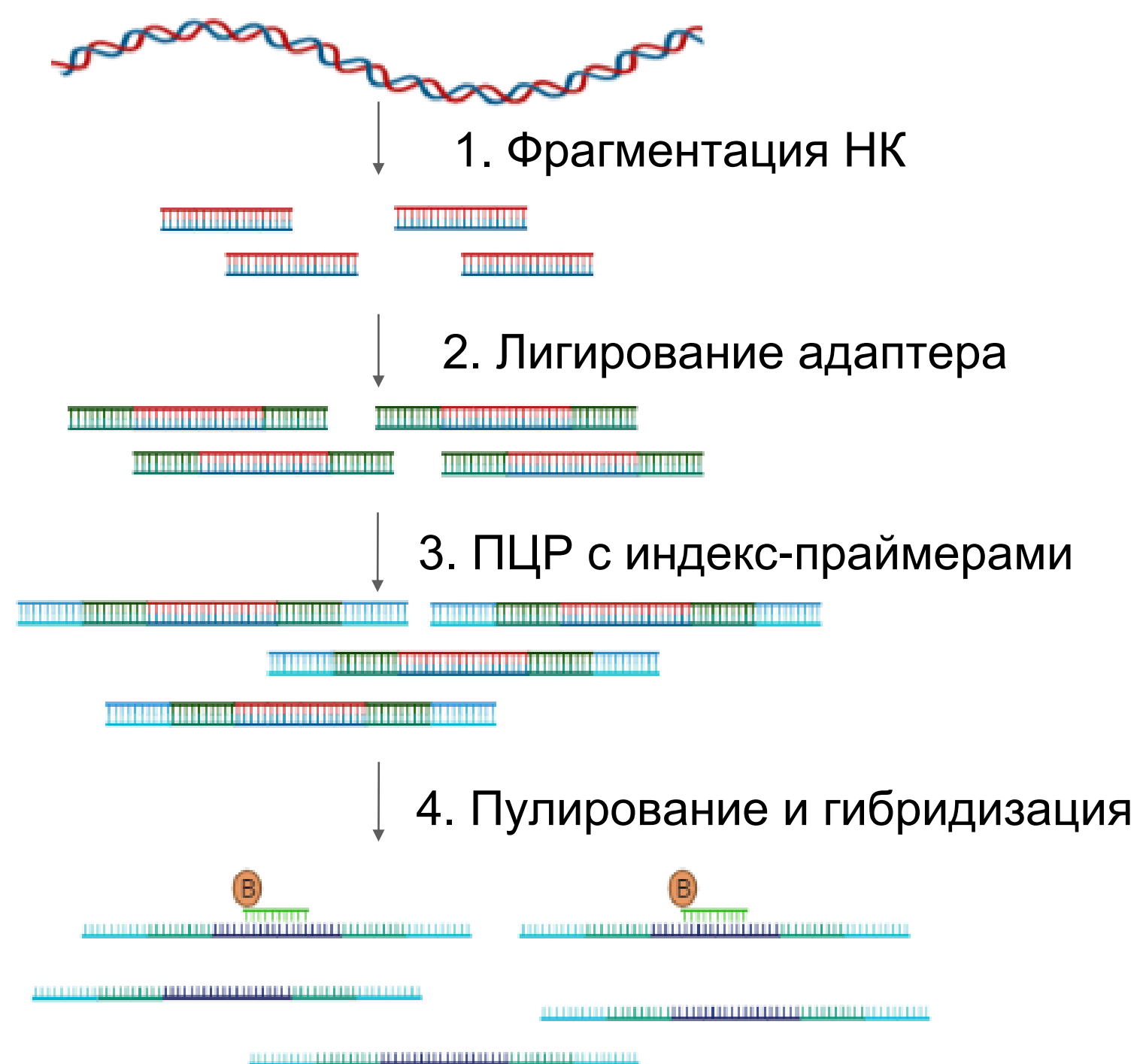
# Синдром Линча

Локализация	<i>MLH1</i>		<i>MSH2 &amp; EPCAM</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>		Общепопуляционный риск
	Ожидаемый средний возраст манифестации	Совокупный риск в возрасте до 80 лет	Ожидаемый средний возраст манифестации	Совокупный риск в возрасте до 80 лет	Ожидаемый средний возраст манифестации	Совокупный риск в возрасте до 80 лет	Ожидаемый средний возраст манифестации	Совокупный риск в возрасте до 80 лет	
Колоректальный рак	44 года	46%-61%	44 года	33%–52%	42–69 лет	10%–44%	61–66 лет	8,7%–20%	4,20%
Рак эндометрия	49 лет	34%-54%	47–48 лет	21%–57%	53–55 лет	16%–49%	49–50 лет	13%–26%	3,10%
Рак яичников	46 лет	4%-20%	43 года	8%–38%	46 лет	≤1%–13%	51–59 лет	1,3–3%	1,30%
Рак почечной лоханки и/или мочеточника	59-60 лет	0,2%-5%	54–61 год	2,2%–28%	65–69 лет	0,7%–5,5%	Нет данных	≤1%–3,7%	Нет данных
Рак мочевого пузыря	59 лет	2%-7%	59 лет	4,4%–12,8%	71 год	1,0%–8,2%	71 год	≤1%–2,4%	2,40%
Рак желудка	52 года	5%-7%	52 года	0,2%–9,0%	2 случая в 45 лет и 81 год	≤1%–7,9%	недостаточно данных	недостаточно данных	0,90%
Рак тонкой кишки	47 лет	0,4%-11%	48 лет	1,1%–10%	54 года	≤1%–4%	единичный случай в 59 лет	0,1%–0,3%	0,30%
Рак поджелудочной железы	Нет данных	6,20%	Нет данных	0,5%–1,6%	Нет данных	1,4%–1,6%	Нет данных	≤1%–1,6%	1,60%
Рак желчевыводящих путей	50 лет	1,9%-3,7%	57 лет	0,02%–1,7%	Нет данных	0,2%–≤1%	Нет данных	0,2%–≤1%	0,20%
Рак предстательной железы	63 года	4,4%-13,8%	59–63 года	3,9%–23,8%	63 года	2,5%–11,6%	Нет данных	4,6%–11,6%	11,60%
Рак молочной железы у женщин	недостаточно данных								12,90%
ЗНО головного мозга	Нет данных	0,7%-1,7%	Нет данных	2,5%–7,7%	43–54 года	0,8%–1,8%	40 лет	0,6%–≤1%	0,60%



# Исследование

В рамках научно-исследовательской работы по созданию национальной базы данных для диагностики наследственных форм онкологических заболеваний методами высокопроизводительного секвенирования в лаборатории разработки новых методов молекулярной диагностики заболеваний человека Центра постгеномных исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России выполнено исследование панели кодирующих областей 44 генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, включающая гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MSH3*, *EPCAM*.



Секвенирование



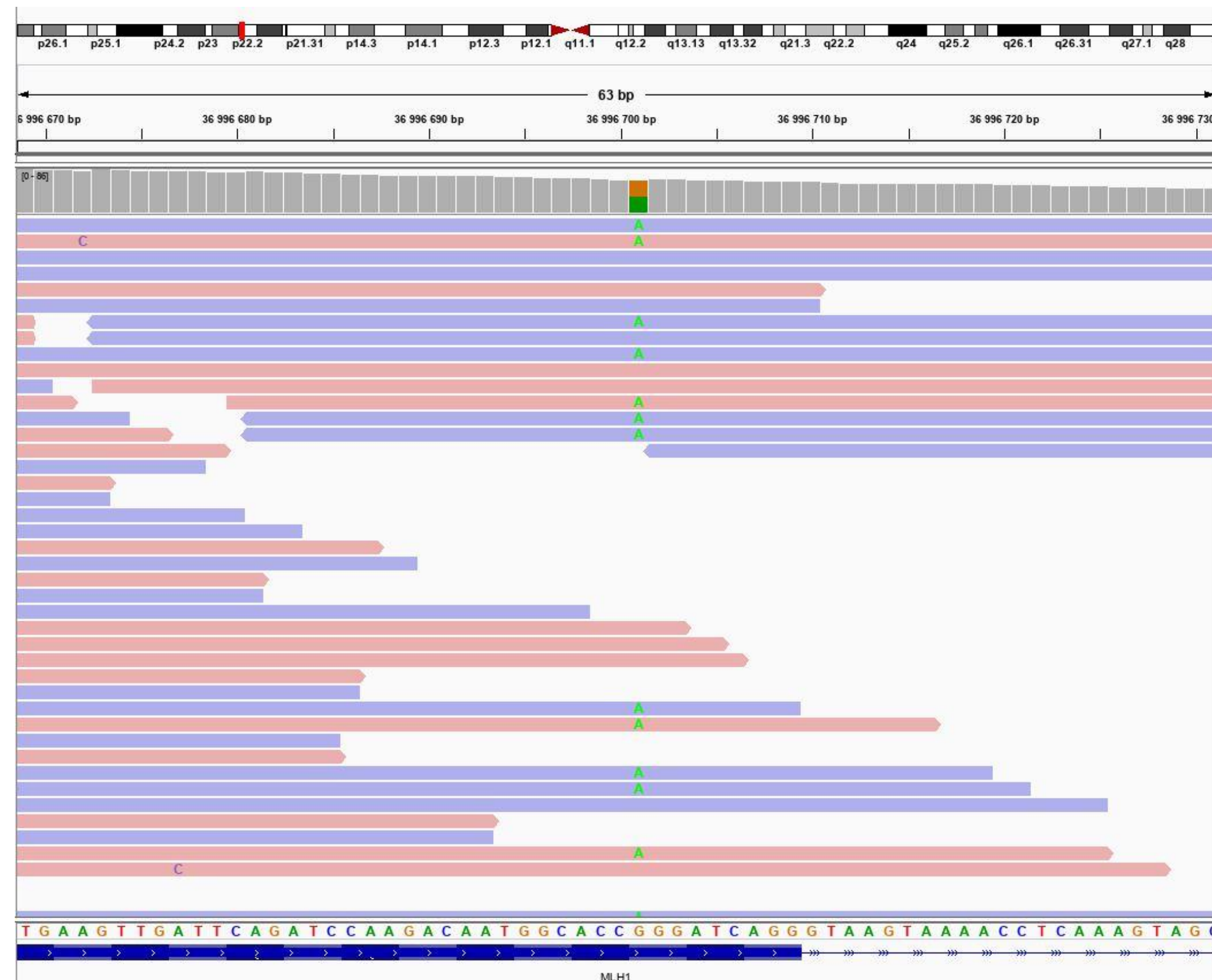




# Результаты

Во втором экзоне гена *MLH1* выявлена однонуклеотидная замена с.199G>A, p.Gly67Arg, rs63750206, зарегистрированная в базах данных ClinVar, InSiGHT как вариант 5 класса патогенности.

Потеря функции MMR в присутствии данного варианта показана в функциональных исследованиях in vitro.



PP5 Very Strong	ClinVar классифицирует этот вариант как патогенный, 3 звезды (экспертная группа)
PS1 Strong	Эквивалентный вариант chr3:36996701 G⇒C (Gly67Arg) классифицируется как патогенный согласно UniProt Variants (и подтверждается с помощью ACMG).
PM1 Strong	«Горячий» регион протяженностью 17 аминокислот содержит 37 миссенс/in-frame вариантов (15 патогенных вариантов, 22 VUSи ни одного доброкачественного), что квалифицируется как патогенный (strong pathogenic).
PM5 Strong	Альтернативный вариант chr3:36996702 G⇒A (Gly67Glu) классифицируется как патогенный согласно UniProt Variants (и подтверждается с помощью ACMG). Альтернативный вариант chr3:36996701 G⇒T (Gly67Trp) классифицируется как патогенный по версии UniProt Variants (и подтверждается с помощью ACMG). Выявлено 2 патогенных альтернативных варианта.
PP3 Strong	BayesDel_addAF = 0,594 находится между 0,421 и 0,625 ⇒ патогенный (strong pathogenic).
PM Supporting	Вариант не обнаружен в контрольных выборках gnomAD_genome, gnomAD_exome

# MLH1: стратегии наблюдения/профилактики

- Колоректальный рак: колоноскопия каждые 1–2 года, ежедневный прием аспирина для снижения риска развития КРР с учетом всех рисков
- Рак эндометрия: -
- Рак яичников: двусторонняя сальпингоофорэктомия
- Уротелиальный рак: ежегодный анализ мочи
- Рак желудка и тонкой кишки: ЭГДС каждые 2-4 года, биопсия в том числе для оценки наличия *H. pylori* или неинвазивное тестирование на *H. pylori*
- Рак поджелудочной железы: ежегодной МРТ с контрастным усилением/магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ) и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)
- Рак молочной железы: нет достаточных доказательств в поддержку расширения скрининга
- ЗНО головного мозга: пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах неврологического ЗНО и важности быстрого сообщения об аномальных симптомах лечащему врачу





# Благодарности

## **ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России:**

Филиппова Маргарита Геннадьевна

Кудашкин Николай Евгеньевич

Строганова Анна Михайловна

Поспехова Наталья Ивановна

## **ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России:**

Шагина Анастасия Дмитриевна

Хахина Анастасия Олеговна

Абрамов Иван Сергеевич

Шипулин Герман Александрович

**Спасибо за внимание**