

3. В раннем послеоперационном периоде на фоне острой боли снижается абсолютное число лимфоцитов, количество зрелых Т-лимфоцитов до $47,8 \pm 1,1\%$ в исследуемой группе и до $50,0 \pm 0,8\%$ в контрольной. Уменьшается иммунорегуляторный индекс лимфоцитов за счет падения $CD4^+$ -клеток. В контрольной группе больных снижается и содержание В-лимфоцитов.

На 3–5-е послеоперационные сутки в исследуемой группе на фоне указанной схемы обезболивания отмечено приближение параметров иммунного статуса к исходным.

4. У инкурабельных онкологических больных на фоне эффективного обезболивания не выявлено положительной динамики в показателях иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исакова М. Е., Павлова З. В., Кушлинский Н. Е. // Анест. и реаниматол. — 1992. — № 2. — С. 36–38.
2. Исакова М. Е. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 64–66.
3. Ким Сун Гул, Билинский В. Т., Шиян Д. Н. // Всесоюзная конференция с международным участием, 10–13 сентября 1991 г. — Новгород, 1991.

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616-006.04-031.14.575

Н. Ф. Белев, Е. Е. Самотия, Т. П. Казубская,
Р. Ф. Гарькавцева

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Институт онкологии Молдовы, Кишинев,
НИИ клинической онкологии

Несмотря на то что исследования по проблеме рака толстой кишки (РТК) занимают одно из ведущих мест в онкологии, этиологические факторы и конкретные патогенетические механизмы этого заболевания остаются до конца невыясненными. В последнее время решение этих задач во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности в развитии РТК, его генетической гетерогенности, проблемы понятия «предрак — рак» и выявление лиц среди родственников с потенциально высоким риском заболеть этой формой опухоли.

В многочисленных исследованиях показано, что 15–20% больных колоректальным раком (КРР) имеют родственников первой степени родства с такой же патологией [2, 7, 9, 10, 12, 17]. Для родственников риск заболеть постепенно возрастает в зависимости от числа пораженных членов семьи, тяжести клинической картины (наличие полинеоплазий) и возраста проявления у них злокачественного новообразования.

Установлено общее наследование аденом и РТК [4, 5]. Признание концепции стадийного развития КРР и патогенетической связи аденомы с карциномой толстой кишки как по

indices due to a fall in $CD4^+$ cells. The control patients also had decreased B-cell counts.

On postoperative days 3 to 5 patients from the test group had immunity parameters close to baseline.

4. Incurable cancer patients receiving effective analgesia failed to demonstrate positive changes in the immunity parameters.

4. Осипова Н. А., Свиридов С. В., Новиков Г. А. // Всесоюзная конференция с международным участием, 10–13 сентября 1991 г.: Тезисы доклада. — Новгород, 1991.
5. Осипова Н. А., Петрова Н. В., Береснев В. А. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 3. — С. 67–71.
6. Павлова З. В., Лактионов К. П., Исакова М. Е. и др. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1999. — № 1. — С. 32–38.
7. Павлова З. В., Лактионов К. П., Исакова М. Е., Кушлинский Н. Е. // Анест. и реаниматол. — 2000. — № 2. — С. 14–17.

Поступила 18.01.2001 / Submitted 18.01.2001

N.F.Belev, E.E.Samotiya, T.P.Kazubskaya, R.F.Garkavtseva

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF COLONIC CANCER

Oncology Institute of Moldova, Kishinev;
Institute of Clinical Oncology

Notwithstanding the fact that colonic cancer (CC) is a leading problem in oncology, its etiology and specific pathogenic mechanisms are unclear. Over the last years the investigators focus on medical genetic study, in particular on the role of hereditary proneness to CC, genetic heterogeneity of CC, the 'precancer-cancer' problem and screening of individuals at high risk of CC among relatives.

Numerous studies have demonstrated that 15% to 20% of patients with colorectal carcinoma (CRC) have first-degree relatives with the same disease [2, 7, 9, 10, 12, 17]. The risk to develop CRC is increasing in parallel with the number of relatives having the disease, disease severity (the presence of polyneoplasia) and age of CRC onset.

Adenoma and CC were found to have common inheritance [4, 5]. As the concept of gradual development of CRC and pathogenetic relationship of colonic adenoma and carcinoma as at least one of mechanisms of tumorigenesis was adopted, the study was focussed on the following areas: immunological lesions that accompanied increasing proliferative and dysplastic changes in the colon; HLA antigens associated with CC and

меньшей мере одного из вариантов туморогенеза позволило сосредоточить собственные исследования на следующих направлениях: оценка динамики иммунологических нарушений в процессе нарастания пролиферативных и диспластических изменений в толстой кишке; выявление HLA-антигенов, ассоциированных с риском развития РТК и первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН); характеристика преморбидного фона в семьях больных РТК; уточнение иммунологических и иммуногенетических факторов повышенного онкологического риска в «раковых семьях»; разработка практических мероприятий по выявлению и мониторингу лиц с повышенным онкологическим риском. Основной целью продолжающихся в этом направлении исследований является не только изучение генетических механизмов наследственной предрасположенности к известным наследственным синдромам (семейный аденоматоз толстой кишки, наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР), синдром Гарднера и др.), но также исследование причин возникновения и развития так называемого «спорадического» РТК [6, 8, 11, 14, 15, 18].

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные Регистра раковых семей, включающего клиничко-генеалогические данные о 2320 семьях больных, в том числе 304 больных с одиночными и множественными аденомами толстой кишки (АТК), 1458 с различными клиническими формами РТК и 548 — с полинеоплазиями. В группе больных с ПМЗН генеалогические сведения получены у 470 пациентов. Среди больных с ПМЗН было 205 (37,4%) мужчин и 343 (62,6%) женщины. У этих пациентов были выявлены 1178 опухолей, из которых 630 — последующие (вторые, третьи и т. д.), в том числе 327 синхронных и 303 — метакронные. ПМЗН интерпретировались как синхронные, если интервал между выявлением первой и второй опухоли был менее 1 года, метакронными — если интервал был более 1 года. Иммунологическое обследование проведено у 294 больных (РТК — 190, первично-множественный рак толстой кишки (ПМРТК) — 54, ПМЗН — 50) и 111 лиц контрольной группы. HLA-фенотип определен у 78 больных раком и 138 здоровых лиц.

Результаты. Изучение основных параметров семейного отягощения при аденомах, РТК и ПМЗН как в целом, так и дифференцированно при различных клинических вариантах этих заболеваний показало наличие достаточно высокого накопления не только РТК и ПМЗН, но и других злокачественных новообразований, частота которых превышает таковую в популяции в несколько раз (в частности, РТК в 12—17 раз, рака тела матки и яичников — в 2—5 раз) [2].

Следует отметить, что по мере нарастания пролиферативных процессов в толстой кишке от аденом к РТК и тяжести патологии (развитие ПМЗН) увеличивается и частота накоплений новообразований в этих семьях. Важно отметить, что накопление АТК наиболее выражено в семьях пробандов, у которых КРР развился на фоне предшествующей ему аденомы. В семьях больных с ПМЗН накопление РТК среди родственников первой степени родства составляет около 6%, что более чем в 30 раз чаще, чем в популяции, частота накопления полинеоплазий превышает таковую в популяции более чем в 200—300 раз.

ННКРР. Наиболее частой формой КРР, обусловленного наследственной предрасположенностью, является ННКРР, или синдром Lynch I—II. По разным данным, на его долю приходится около 5—10% всех форм КРР. При анализе нашей базы данных среди 279 (12%) наследственно отягощенных семей, в которых были выявлены 3 случая и более злокачественных

primary multiple malignant neoplasms (PMMN); premorbid background in families of CC patients; immunological and immunogenetic factors of increased risk in 'cancer families'; development of practical measures to detect and monitor individuals at high risk of cancer. The main goal of the continuing study is to know both genetic mechanisms of familial predisposition to hereditary syndromes (familial colonic adenomatosis, hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), Gardner's syndrome) and causes of so called sporadic CC [6.8.11.14.15.18].

Materials and Methods. The study was performed on data from Cancer Family Register (CFR) containing clinical and genetic information about 2320 families of cancer patients including 304 patients with solitary and multiple colonic adenoma (CA), 1458 cases with various CC types and 548 cases with polyneoplasia. In the PMMN group genealogy data were obtained from 470 patients. The PMMN group consisted of 205 (37.4%) males and 343 (62.6%) females. They had a total of 1178 tumors including 630 subsequent (secondary, tertiary, etc) including 327 synchronous and 303 metachronous neoplasms. A PMMN was referred to as synchronous if time between detection of the first and second tumors was less than 1 year, otherwise the tumors were considered metachronous. Immunological study was performed in 294 cases (190 with CC, 54 with primary multiple colonic carcinoma (PMCC), 50 with PMMN) and in 111 control individuals. HLA phenotype was determined in 78 cancer patients and 138 healthy individuals.

Results. Analysis of principal parameters of familial proneness to adenoma, CC and PMMN (in general and for specific types of the diseases) demonstrated a rather high percentage of CC and PMMT as well as other malignant tumors that was several fold greater as compared to general population (12-17-fold for CC, 2-5-fold for endometrial and ovarian cancers) [2].

It should be noted that frequency of neoplasia in cancer families increases with advance of proliferative processes in the colon from adenoma to CC and disease severity (PMMN development). It is important that the increase in CA frequency was most marked in families of probands who developed CC from adenoma. In families of PMMN patients percentage of CC among first-degree relatives was about 6%, i.e. more than 30-fold as high as in the population, percentage of polyneoplasia was more than 200-300-fold as great as in the population.

HNPCC. HNPCC or Lynch I-II syndrome is most common CRC type in individuals with hereditary proneness. It accounts for 5% to 10% of all CRC cases. Analysis of our database discovered 47 (2.0%) families satisfying the Amsterdam criteria of HNPCC (30 with Lynch I and 17 with Lynch II syndrome) among 279 (12%) families with hereditary predisposition in which there were 3 or more cancer cases.

We discovered high frequencies of not only CC (36.6-20.5%), PMMN (6.3-8.2%) but also of endometrial cancer (2.1-9.7%), breast cancer (2.1-6.6%), ovarian cancer (1.7%), gastric cancer (5.3%) and other malignant tumors among first-degree relative in these families that were 3.5- to 10-fold greater than populational rates for breast cancer, 100- to 200-fold greater for CC, more than 1500-fold greater for PMMN.

PMMN. Development of subsequent primary tumors varies with respect to three important factors such as type of the primary, genetic proneness and treatment for the primary tumor. The risk of PMMN is higher for persons from hereditary prone families especially for those who have first-degree relatives with PMMN.

Among the patients with polyneoplasia there were 369 (67.3%) PMMN and 179 (32.7%) PMCC cases. Percentages of

новообразований, общепринятым амстердамским критериям ННКРР соответствовали 47 (2,0%) семей (30 — синдрому Lynch-I и 17 — Lynch-II).

В этих семьях среди родственников первой степени родства отмечается высокий уровень накопления не только РТК (36,6—20,5%), ПМЗН (6,3—8,2%), но и рака тела матки (2,1—9,7%), молочной железы (2,1—6,6%), яичников (1,7%), желудка (5,3%) и других злокачественных новообразований (3,2—8,9%), превышающий популяционные частоты в 3,5—10 раз для рака молочной железы, 100—200 раз для РТК, более чем в 1500 раз для ПМЗН.

ПМЗН. Развитие вторых и последующих первичных опухолей варьирует в зависимости от трех главных факторов: типа первичной опухоли, генетической предрасположенности и проведенного лечения по поводу первичной опухоли. Риск развития ПМЗН выше для больных из наследственно отягощенных семей. Особенно высок риск при наличии среди родственников первой степени родства больных с ПМЗН.

В изучаемой группе пациентов с полинеоплазиями было 369 (67,3%) больных с ПМЗН и 179 (32,7%) — с ПМРТК. Среди родственников первой степени родства больных с ПМЗН и ПМРТК накопление ПМЗН отмечено у 2,0 и 1,3% соответственно, что превышает популяционную частоту (0,004%) в 325—500 раз ($p > 0,05$).

Следовательно, столь высокая агрегация идентичных случаев заболевания в семьях больных с ПМРТК и ПМЗН обусловлена истинным наследственным отягощением, которое отражает наследование в этих семьях неблагоприятных генетических факторов, а риск развития КРР тесно коррелирует с семейной историей.

Генетико-дисперсионный анализ. Наиболее адекватной для описания системы подверженности к АТК, РТК и ПМЗН оказалась мультифакториальная модель наследования. Доля аддитивной генетической компоненты дисперсии для одиночных и множественных АТК составила 64%, а для РТК, развившегося без аденом, — 43%. В то же время для РТК на фоне аденомы и ПМЗН она оказалась достаточно высокой — 93 и 82% соответственно (см. рисунок). Таким образом, можно вполне определенно считать, что рассматриваемые клинические формы аденом, РТК и ПМЗН характеризуются достаточно специфической структурой предрасположенности.

При проведении генетико-корреляционного анализа были выявлены достаточно высокие коэффициенты корреляции между одиночными и множественными АТК (0,5), АТК и РТК (0,7), РТК и РТК на фоне одиночных аденом — РТКОА (0,87), РТК и ПМЗН (0,99). При этом установлено, что АТК (особенно в наследственно отягощенных семьях) следует рассматривать как одну из стадий многоступенчатого опухолевого процесса данной локализации, РТК на фоне аденомы является одним из возможных патогенетических вариантов развития РТК; в пределах общей подверженности к проявлению заболевания РТК, развившийся на фоне аденомы, и РТК, возникший без таковых, могут рассматриваться как относительно самостоятельные в генетическом отношении клинические формы заболевания, подверженности которых высоко коррелируют. Последнее обстоятельство позволяет объяснить вполне реальную возможность развития РТК в результате соматической мутации на неизменной слизистой. Следовательно,

ПММН among close relatives of the PMMN and PMCC cases were 2.0 and 1.3, respectively, i.e. 325-500-fold as great as the populational rate (0.004%).

It follows then that this very high aggregation of identical cases in the families with PMCC and PMMN was due to true familial proneness which was a reflection of inheritance of poor genetic factors and the risk of CRC was closely related with familial history.

Multifactorial inheritance model fitted best of all to describe predisposition to CA, CC and PMMN. The portion of additive genetic component of dispersion was 64% for solitary and multiple CA and 43% for CC without CA. This portion for CC with adenoma and PMMN was rather high: 93% and 82%, respectively (see the figure). The conclusion may therefore be made that the clinical types of adenoma, CC and PMMN in question are characterized by a rather specific pattern of predisposition.

Genetic correlation analysis discovered rather high coefficients of correlation between solitary and multiple CA (0.5), CA and CC (0.7), CC and CC with solitary adenoma (CCSA) (0.87), CC and PMMN (0.99). It was also found that CA (especially in hereditary prone families) should be considered a stage of a multi-step neoplastic process in this site, while CC with adenoma is a possible pathogenetic variant of CC development; CC with adenoma and CC without adenoma may be considered genetically independent clinical types with high correlation of predispositions. The latter explains the real possibility of CC development as a result of somatic mutations in intact mucosa. CC development may therefore proceed both stage by stage (from adenoma with different degrees of epithelial dysplasia through in situ cancer and focal carcinoma to invasive carcinoma) and de novo, i.e. without intermediate benign proliferation.

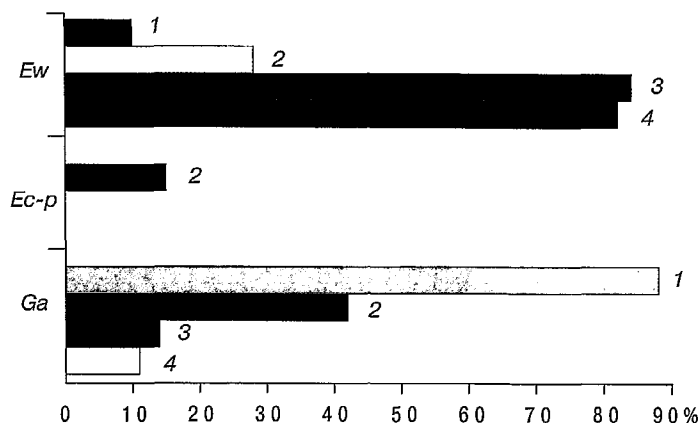


Рисунок. Компоненты фенотипической дисперсии по подверженности к проявлению аденом, РТК и ПМЗН (квазинепрерывная модель).

Ga — доля аддитивной генетической дисперсии, %; Ew — случайная средовая компонента, %; Ec-p — систематическая средовая компонента, %. 1 — ПМЗН; 2 — РТК; 3 — множественные АТК; 4 — одиночные АТК.

Figure. Phenotype dispersion components with respect to proneness to CA, CC, PMMN (quasicontinuous model).

Ga, percentage of additive genetic dispersion; Ew, percentage of random environmental component; Ec-p, percentage of systemic environmental component.

1, PMMN; 2, CC; 3, multiple CA; 4, solitary CA.

Таблица 1

Table 1

Корреляционные связи между иммунологическими показателями (В-лимфоциты, Т-активные, Т-лимфоциты, теофиллин-чувствительные — TFR, теофиллинрезистентные — TFS, индекс блокады — IB) в обследуемых группах

Correlations between immunological tests (B-lymphocytes, T-active, T-lymphocytes, theophylline-sensitive (TFS), theophylline-resistant (TFR), index of block (IB) in study groups

Группы обследованных	Достоверно положительные	Слабоположительные	Достоверно отрицательные	Слабоотрицательные
	(+)K>0,5	0,3<(+)K<0,5	(-)K>0,5	0,3<(-)K<0,5
Контрольная (n = 45) Control (n=45)	B—IB (0,53) Ta—IB (0,77) T—TFS (0,91)	—	—	B—TFR (-0,32) TFR—IB (-0,3) TFS—IB (-0,32)
Родственники больных РТК (n = 76) CC patients' relatives (n=76)	B—Ta (0,55) B—TFR (0,63) B—TFS (0,85) B—IB (0,6) T—TFS (0,94)	Ta—TFR (0,44) Ta—T (0,38) T—TFR (0,34)	Ta—TFS (-0,77) TFR—TFS (-0,71) TFS—IB (-0,73)	Ta—IB (-0,32) B—IB (-0,3) T—IB (-0,47)
Больные РТК (n = 104) CC patients (n=104)	—	B—Ta (0,42) Ta—T (0,41) Ta—TFR (0,38) T—TFR (0,33)	T—IB (-0,57)	TFR—TFS (-0,5) TFS—IB (-0,46)
Study groups	(+)K>0,5	0,3<(+)K<0,5	(-)K>0,5	0,3<(-)K<0,5
	Significantly positive	Slightly positive	Significantly negative	Slightly negative

возникновение и развитие РТК может идти как поэтапно (от аденомы с различной степенью дисплазии эпителия к раку in situ и focal carcinoma вплоть до развития инвазивной карциномы), так и de novo, без промежуточной доброкачественной пролиферации.

Дополнительным клиническим подтверждением того, что АТК в этих случаях следует рассматривать как стадию единого опухолевого процесса, а РТКОА — как возможный патогенетический вариант РТК, являются результаты динамического наблюдения за больными с АТК, у которых в последующем развился РТК на фоне аденомы. Среди больных, находящихся на учете в Регистре раковых семей, таковых было 21, из них 11 (52,4%) — из наследственно отягощенных семей. У 56% больных в последующем развился синхронный или метасинхронный рак на фоне «оставленных аденом». Время с момента выявления аденомы и развития на ее фоне рака колебалось от 2 до 18 лет (в среднем $6,8 \pm 1,1$ года). Данное утверждение вполне согласуется с мнением некоторых авторов, предлагающих рассматривать сочетание рака и АТК как один из видов полинеоплазии толстой кишки [3].

Молекулярно-генетические исследования. С целью поиска маркеров наследственной предрасположенности к аденомам, РТК и ПМЗН проведено исследование длины теломерных и околотеомерных повторов ДНК, полученной из опухолей, их метастазов, нормальной слизистой и регионарных лимфоузлов толстой кишки [1]. Анализ рестрикционного полиморфизма показал, что деградация теломерных и околотеомерных областей была выражена сильнее в опухолях по сравнению с нормальной тканью и аденомами. При этом в аденомах эти

The supposition that in these cases CA should be considered a stage of neoplastic process and CCSA as a possible pathogenetic variant of CC may be confirmed by monitoring of CA cases who further developed CC. There were 21 cases of this kind in the Cancer Family Register including 11 (52.4%) from families with hereditary predisposition. 56% of these patients developed synchronous or metachronous cancer from residual adenoma. Time from adenoma detection to cancer development varied from 2 to 18 years (mean 6.8 ± 1.1 years). This finding is in agreement with opinions of other authors who propose that combination of CC and CA should be considered a type of colonic polyneoplasia [3].

Molecular genetic study. A study of length of DNA telomere and near telomere repeats from colonic tumors, their metastases, normal mucosa and regional lymph nodes was performed to find markers of hereditary predisposition to CA, CC and PMMN [1]. Analysis of restriction polymorphism demonstrated that degradation of telomere and near-telomere regions was more marked in tumors than in normal tissue and adenoma. In adenomas these regions were shorter and in metastases longer than in normal tissues. The investigators also discovered polymorphism of 'internal families' of telomere repeats and their mutations.

Study of mutations in genes hMSH2 and hMLH1 participating in formation of repair complexes discovered 6 new mutations in colonic tumors including 4 in hMSH2 and 2 in hMLH1 [3].

Immunological and immunogenetic factors of increased risk of cancer. As found immunologically HLA phenotype in patients with CC, PMMN and their relatives has some specific features. Most important of these features are incomplete HLA

участки были короче, а в метастазах, наоборот, длиннее, чем в нормальных тканях. Был обнаружен также полиморфизм «внутренних семейств» теломерных повторов и мутации в них.

При исследовании мутаций генов hMSH2 и hMLH1, участвующих в образовании репарационных комплексов, выявлены 6 новых мутаций в опухолях толстой кишки: 4 — в hMSH2 и 2 в hMLH1 [13].

Иммунологические и иммуногенетические факторы повышенного онкологического риска. При проведении иммунологических исследований прослеживается ряд особенностей HLA-фенотипа, характерных для больных РТК, ПМЗН и их родственников. Наиболее важные из этих особенностей — неполный HLA-фенотип, нарастание по сравнению с контролем частоты HLA-антигенов, ассоциированных с аденомами и РТК в «раковых семьях», нарушение нормального наследования антигенов и достоверное повышение частоты HLA B5 при ПМЗН. Установлено, что в семьях, отягощенных РТК, отмечено увеличение относительного риска РТК для носителей антигенов HLA A9 (RR=2,2), A10 (RR=5,3), B18 (RR=2,7), B5 (RR=2,3) и АТК — для носителей A10 (RR=7,9) и B18 (RR=2,1). HLA B5 у больных РТК повышает (RR=14,7) относительный риск полинеоплазии.

Состояние иммунитета у родственников больных характеризуется снижением уровня клеточных реакций и недостаточностью дифференцирующего влияния тимуса на лимфоциты, а также подпороговым увеличением содержания опухолевых маркеров, в том числе гетероорганных. Одновременно отмечается нарастание напряженности компенсаторных иммунологических процессов, которое проявляется изменением характера корреляционных связей между отдельными иммунологическими показателями (табл. 1). В сочетании с фоновыми и пролиферативными заболеваниями этот симптомокомплекс можно расценить как преморбидное состояние лиц с наследственной предрасположенностью к раку, которое требует динамического наблюдения.

Ранним и информативным иммунологическим признаком малигнизации АТК является эффект сывороточной блокады клеточных рецепторов, имеющих в данном контексте диагностическое значение, а также смещение спектра опухолевых маркеров (CA-19-9, CEA, MCA, CA-125) в направлении специфических для РТК показателей.

Анализ полученных результатов позволил выделить иммунологические признаки повышенного риска развития злокачественных опухолей у лиц с наследственной предрасположенностью к раку (табл. 2).

Основные принципы скрининга «раковых семей». На первом этапе следует использовать клинические критерии: «семейная история» КРР и/или АТК, ранний возраст выявления РТК (моложе 45 лет), наличие в семье родственников с полинеоплазиями и другими злокачественными новообразованиями (рак эндометрия, яичников, молочных желез). В связи с тем что при НКРР РТК и другие злокачественные новообразования возникают в более раннем возрасте (до 40—45 лет), чем аналогичные спорадические опухоли, скрининг в этих семьях следует начинать с обследования лиц с 20-летнего возраста. Учитывая преимущественное поражение раком при НКРР правых отделов толстой кишки, методом выбора при скрининге должна быть тотальная колоноскопия. Исходя из того,

phenotype, higher than in control frequency of HLA antigens associated with adenoma and CC in cancer families, abnormal antigen inheritance and significantly increased rate of HLA B5 in PMMN. Increased relative risk of CC was established in families with predisposition to CC for carriers of HLA A9 (RR=2.2), A10 (RR=5.3), B18 (RR=2.7), B5 (RR=2.3) and increased relative risk of CA for carriers of A10 (RR=7.9) and B18 (RR=2.1). Relative risk of polyneoplasia was increased (RR=14.7) in CC patients having HLA B5.

Immunity in relatives of cancer patients is characterized by deterioration of cell reactions and insufficient differentiation effect of the thymus on lymphocytes as well as by subthreshold elevation of tumor markers including heteroorganic ones. In parallel there is increasing impairment of compensation immunological processes as changes in correlations between individual immunological tests (table 1). These symptoms in combination with underlying and proliferative diseases may be considered a premorbid state in persons with hereditary proneness to cancer who require watchful monitoring.

Serum block of cell receptors that are of diagnostic value in this context and a shift of tumor marker spectrum towards CC-specific markers (CA-19-9, CEA, MCA, CA-125) are early and informative immunological evidence of CA malignization.

Basing on these findings we determined immunological signs of increased risk of cancer for persons with hereditary predisposition to cancer (table 2).

Principles of cancer family screening. The first step is to analyze clinical characteristics such as familial history of CRC and/or CA, early age of CC onset (under 45 years), relatives with polyneoplasia and other malignant neoplasms (endometrial, ovarian, breast cancer). As CC and other malignant tumors develop in HNPCC families at earlier age (below 40-45 years) than sporadic tumors the screening in these families should be started from 20 years of age. Since the right colon is the most common site of cancer in HNPCC families total colonoscopy is the method of choice in the screening. Whereas metachronous CC in HNPCC individuals often develops from adenoma, the disease progression from normal mucosa through adenoma to cancer proceeds faster, therefore individuals from such families should be examined more frequently, i.e. once a year.

The above-mentioned immunological and immunogenetic methods allow screening of individuals with premorbid underlying and malignized CA who are at high risk of cancer and need active watchful monitoring.

What should be done if there is no or inconsiderable aggregation of malignant tumors or not all diagnostic test of hereditary syndromes (CA, HNPCC, Gardner's or Peutz-Jeghers' syndrome) are found in a cancer family? One should remember that low aggregation of malignant neoplasms in a family may be due to poor gene penetrance. A patient may know nothing about diseases of his or her relatives (the doctor should then interrogate other available relatives). And finally this person may be the first to develop cancer in the family. In this case cancer risk may be assessed by empiric risk tables and the patient's relatives should be informed of their familial proneness to cancer and the necessity to seek medical advice on appearance of such signs as unstable stool, blood- or mucus-streaked stool, breast induration, impairment of menstrual function etc.

Таблица 2

Table 2

Иммунологические и иммуногенетические факторы повышенного онкологического риска
Immunological and immunogenetic tests for increased cancer risk

Преморбидный фон в онкологически отягощенных семьях	Неблагоприятный клинический прогноз у больных РТК	Риск развития ПМЗН у больных РТК
Снижение уровня клеточных реакций и повышение чувствительности к экзогенным факторам тимуса Decreased level of cell reactions and increased sensitivity to exogenous thymic factors Неполный HLA-фенотип HLA-антигены A9, A10, B13, B18, B5 Incomplete HLA phenotype. HLA antigens A9, A10, B13, B18, B5 HLA-идентичность или HLA-гаплоидентичность родственников первой степени родства с больными РТК(пробандами) HLA identity or HLA haploidentity of first-degree relatives and CC patients (probands) Содержание выше нормы в сыворотке крови одного или нескольких опухолевых маркеров Above-normal serum content of one or several tumor markers Наличие фоновых или предопухолевых процессов в органах, ассоциированных с синдромом HNPCC (толстая кишка, молочная железа, тело матки и т. д.) Underlying or preneoplastic processes in HNPCC-associated sites (colon, breast, endometrium, etc.) Выявление сывороточных блокирующих факторов (ранний признак малигнизации) Serum block factors (early sign of malignization)	Сохранение после операции или появление в процессе мониторинга эффекта сывороточной блокады Serum block is preserved after surgery or appears during monitoring Неполный по В-локусу HLA-фенотип (бланк В-локуса) B-locus-blank HLA phenotype Сохранение высокого исходного уровня опухолевых маркеров после лечения, повышение его в процессе мониторинга Increased baseline tumor marker content is preserved after treatment, tumor marker level rises during monitoring	Высокая степень чувствительности к экзогенным факторам тимуса High sensitivity to thymic exogenous factors HLA B5 (51 + 52) HLA B5 (51+52) Ложноотрицательные результаты исследования на опухолевые маркеры False-negative tumor marker tests
Premorbid background in cancer families	Poor clinical prognosis in CC cases	Risk of PMMN in CC patients

что частое развитие метакронного РТК у больных с HNPCC происходит на фоне аденомы и в этих случаях процесс прогрессирования пролиферативных процессов от нормальной слизистой к аденоме и от последней к раку происходит быстрее, интервал обследования родственников из этих семей должен быть короче — 1 раз в год.

Использование вышеупомянутых методов иммунологического и иммуногенетического исследования в «раковых семьях» позволяет выявить лиц с преморбидным фоном и малигнизированными АТК, представляющих основную группу риска, требующую активного динамического наблюдения.

Как поступать в тех случаях, когда в семье больных РТК нет накопления злокачественных новообразований или их число незначительно, или нет всех диагностических критериев, которые позволили бы отнести эту семью к одному из известных

Frequency of cancer in first-degree relatives examined in this study was 6.2%. CC was found in 14 (3.8%) including 4 with malignized adenoma. CA was found in 54 (14.5%) relatives (solitary in 47, 126%; multiple in 7, 1.9%), i.e. 3.9- and 1.3-fold more frequently than in general population. Another 5 (1.3%) relatives had other malignant tumors including breast cancer (2, 0.8%), endometrial cancer (2, 0.8%), PMMN (3, 0.08%). 46 (12.4%) relatives presented with benign tumors including endometrial polyposis (7, 2.7%), endometrial myoma (25, 9.5%), ovarian cyst (9, 3.4%), endometriosis (1, 0.4%), cervical polyp (1). In families with hereditary proneness to cancer these rates were 2-3-fold higher, the difference being 60-fold for CC, 700-fold for PMMN, 4.5-fold for EC and 1.6-fold for BC [16].

Conclusion. The progress of biological science and intense experimental oncology research gave momentum for study of

синдромов (CA, HNPCC, Гарднера, Пейтца - Егерса)? Не следует забывать, что низкая агрегация злокачественных новообразований в семье может быть обусловлена низкой пенетрантностью гена(ов). Нельзя также исключить, что больной не всегда осведомлен о болезнях родственников (в таких случаях следует дополнить сведения опросом остальных доступных для исследования родственников) и, наконец, не исключено, что больной в этой семье является первым пораженным. В таких случаях риск заболеть возможно определять по таблицам эмпирического риска и информировать родственников о наличии у них семейной предрасположенности к онкологическим заболеваниям, которая не всегда и необязательно должна реализоваться. Им следует сообщить, что при появлении каких-то признаков (неустойчивый стул, примеси крови и/или слизи к калу, уплотнения в молочных железах, нарушение менструальной функции и т. д.), они должны обратиться к врачу для обследования.

Среди обследованных нами родственников первой степени родства частота злокачественных новообразований составила 6,2%. РТК выявлен у 14 (3,8%) родственников, в том числе у 4 — малигнизированные аденомы, АТК — у 54 (14,5%) обследованных родственников (одиночные у 47, 12,6%, и множественные у 7, 1,9%), что превышает популяционные частоты в 3,9 и 1,3 раза соответственно. Другие злокачественные новообразования выявлены у 5 (1,3%) родственников: рак молочной железы у 2 (0,8%), рак эндометрия также у 2 (0,8%) родственниц, ПМЗН — у 3 (0,8%). Доброкачественные новообразования обнаружены у 46 (12,4%) родственниц, в том числе полипоз эндометрия у 7 (2,7%), миома тела матки у 25 (9,5%), киста яичников у 9 (3,4%), эндометриоз у 1 (0,4%), полип шейки матки у 1. В наследственно отягощенных семьях эти показатели в 2—3 раза выше и превышают популяционные частоты для РТК в 60 раз, ПМЗН в 700 раз, рака тела матки в 4,5 раза и рака молочной железы в 1,6 раза [16].

Заключение. Стремительное развитие биологических наук и особенно интенсивные исследования в экспериментально-теоретической онкологии дали импульс для изучения этиологии и патогенеза злокачественных новообразований на молекулярном уровне. Выявление генов, вовлеченных в развитие наследственных онкологических заболеваний, практически полностью изменит тактику медико-генетического консультирования. Теперь нет необходимости рассчитывать вероятностные риски возникновения опухоли у родственников больных, так как определение конкретной мутации конкретного гена в семье позволяет эффективно выявлять лиц, предрасположенных к злокачественным новообразованиям и проводить диагностику последних на ранних стадиях. Онкомолекулярный профиль может служить и определяющим моментом в выборе патогенетического подхода к лечению больного и в прогнозе исхода заболевания. Исследование всех членов из наследственно отягощенных семей на наличие у них мутаций станет нормой медико-генетического консультирования. Внедрение новых диагностических технологий позволит уже в ближайшее время проводить скрининг мутаций, определяющих многие варианты наследственных злокачественных опухолей или наследственную предрасположенность к ним.

cancer etiology and pathogenesis at molecular level. Discovery of genes involved in development of hereditary cancer will change completely the strategy of medical genetic consulting. There is no need in calculating probability of cancer in relatives because detection of a certain mutation of a certain gene in the family helps to screen cancer-prone individuals and make diagnosis at early disease stage. Oncomolecular profile may be a basis for approach to treatment and prognosis. Examination of all members of cancer families for relevant mutations will be a routine procedure of medical genetic consulting. New diagnostic technologies will be able in near future to screen mutations responsible for many hereditary cancer types or hereditary predisposition to them.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алябов Ю. А., Белев Н. Ф., Самотья Е. Е. и др. //Первый (третий) Российский съезд медицинских генетиков: Тезисы докладов. — М., 1994. — Ч. II. — С. 219.
2. Белев Н. Ф., Самотья Е. Е., Пухот П. М. и др. //Генетика. — 1999. — Т. 35, № 4. — С. 516—523.
3. Линченко И. Ф., Линченко В. И. //Клин. хир. — 1990. — № 5. — С. 5.
4. Ahsan H., Neugut A. I., Garbowski G. C. et al. //Ann. intern. Med. — 1998. — Vol. 128, N 11. — P. 900—905.
5. Bazzoli F., Fossi S., Sottili S. et al. //Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 783—788.
6. Foulkes W. A. //Quart. J. Med. — 1995. — Vol. 88. — P. 853—863.
7. Fuchs C. S., Giovannucci E. L., Colditz G. A. et al. //N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1669—1674.
8. Guillem J. G., Puig-La Calle J. Jr., Cellini C. et al. //Dis. Colon Rectum. — 1999. — Vol. 42 (1). — P. 36—42.
9. Hardy R. G., Meltzer S. J., Jankowski J. A. //Br. med. J. — 2000. — Vol. 321. — P. 886—889.
10. Jarvinen H. J., Aarnio M., Mustonen H. et al. //Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, N 5. — P. 829—834.
11. Konishi M., Kikuchi—Yanoshita R., Tanaka K. et al. //Ibid. — 1996. — Vol. 111. — P. 307—317.
12. Lynch H. T., Lynch J. F. //Sem. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 4. — P. 305—313.
13. Maliaka Y. K., Chudina A. P., Belev N. F. et al. //Hum. Genet. — 1996. — Vol. 97. — P. 251—255.
14. Masubichi S., Konishi F., Togashi K. et al. //Cancer. — 1999. — Vol. 85, N 9. — P. 1917—1924.
15. Syngal S., Fox E. A., Li Ch. et al. //J. A. M. A. — 1999. — Vol. 282, N 3. — P. 247—253.
16. Vassen H. F. A., van Balleoogooijen, Burkens E. et al. //Cancer. — 1998. — Vol. 82. — P. 1632—1637.
17. Winawer S. J., Zaubler A. G., Gerdes H. et al. //N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 82—87.
18. Zaubler P., Lardieri G., Rathouz P. J. et al. //Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 603—607.