

А.С. Цуканов*, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.А. Фролов, В.Н. Кашников,
А.М. Кузьминов, Д.Ю. Пикунов, В.П. Шубин

Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Российская Федерация

Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака

Наследственные формы колоректального рака включают целую группу разнообразных заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. У больных с подозрением на данные синдромы необходимо выполнение тщательной клинической и молекулярно-генетической диагностики, а в случае подтверждения диагноза наследственной формы заболевания показана персонализированная терапия, поскольку стандартное лечение у них не может считаться достаточно эффективным. При этом выявление наследственной мутации у пациента указывает на необходимость проведения ДНК-диагностики у его родственников. Лишь в таком случае все носители патогенной герминальной мутации могут быть включены в группу риска. Для носителей мутации в мире уже разработаны алгоритмы клинического мониторинга, оперативного лечения. В этой связи целью данной работы стало освещение принципов диагностики и персонализированного лечения больных наследственными формами колоректального рака с учетом мировых и отечественных рекомендаций.

Ключевые слова: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, микросателлитная нестабильность, гены системы репарации ДНК, ген APC.

(Для цитирования: Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., Пикунов Д.Ю., Шубин В.П. Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака. Вестник РАМН. 2019;74(2):118–124. doi: 10.15690/vramn1083)

118

Введение

К наследственным формам рака толстой кишки относят существенное количество заболеваний: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, *MutYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, синдром Коудена и др. Однако наиболее часто (до 75–80% случаев) у больных встречаются именно синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. В 2017 г. в России было впервые диагностировано более 70 000 случаев колоректального рака [1], из которых около 4% могло быть обусловлено этими двумя синдромами [2].

Актуальность исследования синдрома Линча и семейного аденоматоза толстой кишки обусловлена целым рядом факторов: прежде всего, колоректальный рак при этих формах заболевания может возникнуть у больного в возрасте до 40–45 лет, что гораздо раньше, чем спорадический рак; во-вторых, диагностирование наследственной формы колоректального рака у пациента указывает на целесообразность проведения ДНК-диагностики у всех его родственников с целью включения всех носителей патогенных мутаций в группу риска; кроме того, возникновение рака у носителя герминального варианта предполагает расширенный объем оперативного вмешательства с учетом высокого

A.S. Tsukanov*, Yu.A. Shelygin, S.I. Achkasov, S.A. Frolov, V.N. Kashnikov,
A.M. Kuzminov, D.Yu. Pikunov, V.P. Shubin

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Principles of Diagnosis and Personalized Treatment of Hereditary Colorectal Cancer

The most frequent forms of hereditary colorectal cancer syndromes are Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis (FAP). All the patients with suspicion to these syndromes need precise clinical and genetic diagnostics. Affected patients need personalized program of treatment because standard algorithm cannot be considered sufficiently effective. Identification of a pathogenic mutation in a patient indicates the need for DNA diagnostics in his close relatives and only in this case all the carriers of pathogenic germline mutations can be included in the high-risk group. Algorithms of clinical monitoring and operative treatment for mutation carriers were developed in different countries. However, different populations have their own genetic and clinical features. The aim of this work was to highlight the principles of diagnosis and personalized treatment of patients with hereditary colorectal cancer, taking into account international and Russian recommendations.

Key words: Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, microsatellite instability, mismatch repair genes, APC.

(For citation: Tsukanov AS, Shelygin YuA, Achkasov SI, Frolov SA, Kashnikov VN, Kuzminov AM, Pikunov DYU, Shubin VP. Principles of Diagnosis and Personalized Treatment of Hereditary Colorectal Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):118–124. doi: 10.15690/vramn1083)

риска метакронного рака в оставшихся отделах толстой кишки [2].

Таким образом, для проведения своевременной диагностики и персонализированного лечения наследственных форм рака толстой кишки необходимо создание и динамическое пополнение регистра как самих пациентов с синдромом Линча или семейным аденоматозом толстой кишки, так и их кровных родственников. В этом случае все внесенные в базу данных больные будут проходить периодическое эндоскопическое обследование толстой кишки для выявления возможного злокачественного новообразования, вероятность развития которого составляет 75–80% при синдроме Линча и до 100% при семейном аденоматозе толстой кишки. Кроме того, у подобного рода пациентов может возникнуть рак и другой локализации, что диктует необходимость проведения расширенного клинического мониторинга всех возможных органов-мишеней на протяжении жизни пациента [2]. Только такой подход позволит резко снизить вероятность диагностирования рака толстой кишки и других органов на поздних стадиях и, следовательно, существенно увеличить продолжительность жизни больных и уменьшить экономическое бремя для общества в целом.

Этиология и патогенез наследственных форм колоректального рака

К настоящему моменту фундаментальные научные открытия в области наследственного рака толстой кишки позволили установить причины возникновения синдрома Линча и семейного аденоматоза толстой кишки.

В 90-е годы XX века в семьях пациентов со случаями непוליозного рака толстой кишки были установлены гены, наследственные мутации в которых обуславливают развитие заболевания. Эти гены участвуют в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК [3, 4]. Система репарации ДНК исправляет ошибки, возникающие между нуклеотидами при движении ДНК-полимеразы в процессе репликации. Таким образом, наиболее важными функциями системы репарации являются выполнение опухолевой супрессии, а также поддержание целостности генома [5]. К генам системы репарации неспаренных оснований относят *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* и др. В наибольшем количестве случаев (около 95%) у пациентов с синдромом Линча герминальные мутации выявляются в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* [6]. Продукты генов *MSH6* и *MSH2* образуют комплекс, который при движении по

молекуле ДНК детектирует участки с делециями/инсерциями, появляющимися во время репликации. К месту, где данный комплекс обнаруживает ошибку в последовательности нуклеотидов, подходит другой гетеродимер, состоящий из белков *MLH1* и *PMS2* (рис. 1). Далее к комплексу, включающему уже все 4 белка, добавляется экзонуклеаза, которая совместно с ним и исправляет ошибки ДНК [7].

Необходимо отметить, что в случае инактивации любого из генов, участвующих в системе репарации, в опухоли развивается феномен микросателлитной нестабильности, которая представляет собой уменьшение (частый вариант) или увеличение (редкий вариант) количества нуклеотидов в микросателлитных повторах (тандемных повторах с шагом от 1 до 6 оснований) на всем протяжении молекулы ДНК в опухоли больного. Развитие микросателлитной нестабильности в опухоли пациента вызвано герминальной мутацией в одном аллеле любого гена системы репарации ДНК и инактивацией второго аллеля этого же гена. При этом механизм развития инактивации второго аллеля может быть различным: наиболее часто — метилирование промоторного участка гена; большая делеция; возможны и точковые мутации, хотя этот вариант встречается крайне редко [8]. Поскольку более 95% опухолей больных синдромом Линча характеризуются наличием микросателлитной нестабильности, выполнять первичную молекулярно-генетическую диагностику данного заболевания довольно удобно. Риск развития колоректального рака у носителя мутации составляет до 75–80% [9]. К факторам, повышающим данный риск, относятся избыточная масса тела и курение [10, 11]. Весьма эффективным профилактическим мероприятием по снижению риска развития рака толстой кишки у носителей герминальных мутаций является ежедневный прием аспирина. Однако его окончательная суточная доза должна быть установлена в проводимом до 2027 г. мультицентровом клиническом исследовании у нескольких тысяч человек, имеющих наследственные мутации в генах системы репарации ДНК [12].

В 1991 г. при анализе сцепления в семьях с семейным аденоматозом толстой кишки был картирован ген-супрессор опухоли — *APC* [13]. Мутации этого гена встречаются примерно у 70–75% пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки [14]. Продукт данного гена принимает непосредственное участие в апоптозе, адгезии клеток, регуляции транскрипции и контроле клеточного цикла. Однако наиболее важным является значение гена *APC* для негативной регуляции Wnt-пути [15]. Продукт

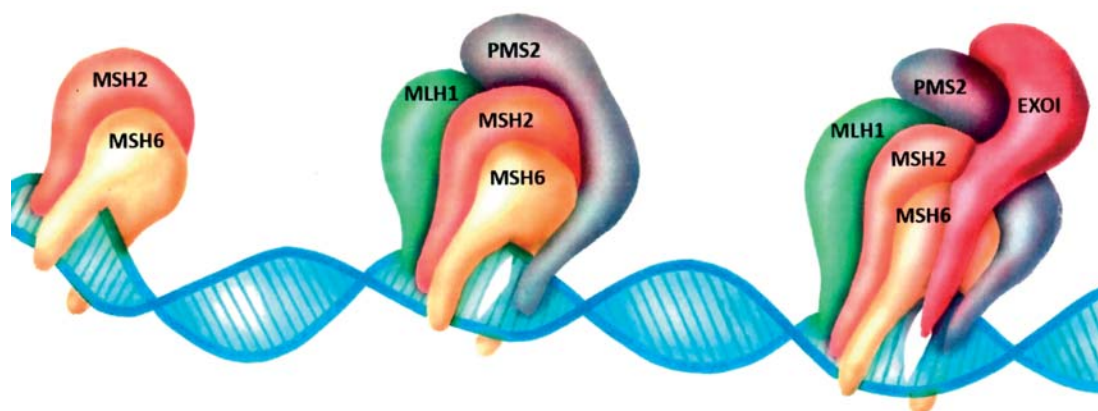


Рис. 1. Схема системы репарации неспаренных оснований ДНК

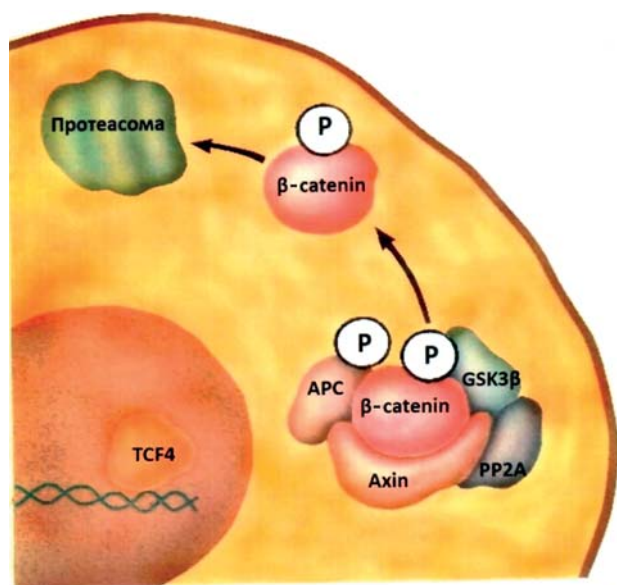


Рис. 2. Схема сигнального Wnt-пути

гена *APC* включен в комплекс белков, отвечающий за связывание белка β -catenin. Таким образом, происходит регуляция количества белка β -catenin, участвующего в активации транскрипции. В неизмененных клетках белок GSK3 β (при отсутствии сигналов) приводит к фосфорилированию комплекса белков APC/ β -catenin/Axin, что в итоге вызывает разрушение в протеасоме белка β -catenin (рис. 2).

В том же случае, когда происходит активация Wnt-пути, с помощью Wnt-сигнала β -catenin не фосфорилируется, что приводит к его накоплению в цитоплазме. Далее β -catenin образует с белком TCF4 комплекс, который поступает в ядро клетки, и происходит активация транскрипции большого числа генов, среди которых *Ephrins*, *cyclinD*, *c-myc* и др. [15]. Активирующим звеном Wnt-пути может быть не только сигнал, но и герминальная мутация в гене *APC*. При этом необходимо сказать, что локализация наследственной мутации в гене *APC* может определять вариант клинического течения семейного аденоматоза толстой кишки. Так, при тяжелом варианте заболевания, клиническим признаком которого является наличие нескольких тысяч полипов в толстой кишке больного, а также возраст развития колоректального рака до 35 лет, патогенные мутации в основном располагаются в регионе гена с 1250-го по 1464-й кодоны. При этом известно, что мутация в кодоне 1309 гена *APC*, наиболее часто выявляемая у европейских больных, вызывает колоректальный рак примерно на 10 лет раньше, чем остальные герминальные варианты [16]. Что касается классической формы полипоза, для которой характерны сотни полипов и возникновение колоректального рака в возрасте до 40 лет, то, согласно данным зарубежных исследователей, она вызывается наследственными мутациями в участках гена *APC* со 157-го по 1595-й кодон, за исключением региона с 1250-го по 1464-й кодоны [17]. Однако при клинико-генетическом исследовании, проведенном у российских пациентов, не обнаружено статистически значимых отличий в возрасте развития колоректального рака у больных, имеющих герминальную мутацию в кодоне 1309 и других участках гена, что может быть обусловлено наличием популяционных генетико-фенотипических особенностей [18]. Таким образом, для российских пациентов неактуаль-

но выделение тяжелой формы заболевания, а у всех больных, имеющих более 100 колоректальных полипов, нужно диагностировать только классическую форму заболевания. Крайне важно отметить, что риск развития колоректального рака при наличии наследственной мутации в гене *APC* у пациента составляет 100%. При этом эффективной консервативной профилактики заболевания к настоящему моменту не предложено [2].

Принципы диагностики наследственных синдромов

Диагностика синдрома Линча включает в себя первичный отбор пациентов согласно разработанным к настоящему времени критериям, а также дальнейшее выполнение молекулярно-генетических исследований, поскольку только выявленная герминальная мутация в одном из генов системы репарации ДНК позволяет установить окончательный диагноз. На данный момент для первичного отбора пациентов наиболее часто применяются критерии Амстердам II и пересмотренные рекомендации Бетесда [19]. Амстердамские критерии II включают несколько пунктов, которые должны определяться одновременно с целью последующего проведения молекулярно-генетического исследования генов системы репарации ДНК [20]: *три или более кровных родственников, из которых один имеет первую степень родства по отношению к двум другим, с патоморфологически подтвержденными раками толстой кишки, эндометрия, тонкой кишки, мочеочника, почечной лоханки; рак должен иметься не менее чем в двух поколениях; рак должен быть хотя бы у одного больного в возрасте до пятидесяти лет; должен быть исключен семейный аденоматоз толстой кишки*. Чувствительность критериев Амстердам II для отбора пациентов с синдромом Линча составляет 22%, а специфичность — 98% [21, 22]. Рекомендации Бетесда в основном повторяют данные критерии, дополнив их указанием на необходимость предварительного исследования опухоли на микросателлитную нестабильность [23]. Их чувствительность составила 82% при специфичности 77% [24, 25]. Поскольку чувствительность описанных зарубежных рекомендаций была меньше 100%, а соответственно, не позволяла выявлять всех больных с синдромом Линча, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России были предложены два независимых критерия отбора больных: *колоректальный рак у пациента в возрасте до 43 лет (чувствительность 88,9%, специфичность 82,9%); наряду с колоректальным раком еще 2 или более случаев рака любой локализации у пациента или его кровных родственников (чувствительность 100%, специфичность 64,7%)* [18]. При этом у пациентов, которые соответствуют предложенным критериям, в целях экономии времени и средств целесообразно в качестве первого этапа провести поиск микросателлитной нестабильности в образце опухоли, и только в случае ее обнаружения осуществлять ДНК-диагностику генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и др. Причем у пациентов российской популяции молекулярно-генетическое исследование необходимо начинать с изучения гена *MLH1*, так как мутации в нем встретились более чем у половины больных синдромом Линча [18]. Когда патогенная мутация у больного будет обнаружена, должен быть проведен ее поиск у кровных родственников пациента. И в случае обнаружения аналогичного герминального варианта у родственника данные о нем заносятся в регистр па-

циентов с наследственными формами колоректального рака, а самому носителю проводится пожизненный клинико-диагностический мониторинг [26].

Ситуация с диагностикой семейного аденоматоза толстой кишки существенно проще. Для постановки диагноза семейного аденоматоза толстой кишки необходимо установить наличие более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке у больного в возрасте до 45 лет [2]. Таким образом, именно проведение эндоскопического обследования является основным диагностическим методом наряду с молекулярно-генетическим исследованием гена *APC*. При обнаружении мутации должны быть обследованы все кровные родственники пациента. В данном случае носители герминальной мутации включаются в регистр и проходят регулярный клинический мониторинг. Если же при молекулярно-генетической диагностике у больного не выявляется мутации в гене *APC* (25–30% наблюдений), то все его родственники также должны быть внесены в регистр и проходить регулярный клинический мониторинг [26].

Персонализированное лечение пациентов с синдромом Линча

Наиболее характерным органом-мишенью развития рака при синдроме Линча как у зарубежных, так и российских пациентов является толстая кишка. Таким образом, в первую очередь у всех носителей патогенных мутаций в генах системы репарации ДНК необходимо проведение эндоскопического обследования толстой кишки не реже 1 раза в 1–2 года, начиная с возраста 20–25 лет. Если же в семье имелся хотя бы один случай развития колоректального рака в возрасте до 22 лет, то начинать обследование родственников необходимо за 3 года до этого возраста [9]. Крайне важно подчеркнуть, что проведение регулярных колоноскопий у носителей мутации позволило на 65–72% снизить у них смертность от рака по сравнению с носителями мутаций, отказавшимися от проведения диспансеризации [27]. Если у пациента при выполнении колоноскопии обнаруживаются полипы с признаками малигнизации или рак толстой кишки, ему показано выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза [9]. Стоит отметить, что у пациентов российской популяции с синдромом Линча в 29% случаев первый рак обнаруживался в прямой кишке [18], что являлось показанием к выполнению колпроктэктомии [19]. Выбор данных объемов оперативного вмешательства обусловлен высоким риском развития метакронного рака в толстой кишке при выполнении сегментарных резекций. При этом если первая опухоль у носителя мутации развивается в возрасте после 60 лет, то возможно выполнение операции в стандартном объеме при условии проведения дальнейшего ежегодного эндоскопического обследования [9]. Однако стоит подчеркнуть, что окончательное решение по объему оперативного вмешательства всегда остается за самим пациентом.

Довольно часто как у российских, так и у зарубежных носителей мутаций развивается рак тела матки [28]. В связи с этим всем носительницам патогенных мутаций показано ежегодное обследование у гинеколога, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) матки с придатками, начиная с возраста 27–30 лет. Еще одним поводом для динамического наблюдения в указанном режиме является повышенный риск развития рака яичников [29].

У российских пациентов с синдромом Линча рак желудка занимает второе место по частоте встречаемости. В этой связи для отечественных носителей мутаций предложена ежегодная скрининговая гастроскопия уже с 27 лет [18]. В случае выявления *Helicobacter pylori* необходимо проводить специфическую терапию, что позволяет существенно снизить риск развития рака желудка [9].

Другими мишенями для возникновения рака при синдроме Линча являются органы мочевыделительной системы. В большинстве случаев рак этой нозологии развивается у лиц, имеющих мутацию в гене *MSH2*, поэтому носителям мутаций в этом гене рекомендовано ежегодное выполнение общеклинического анализа мочи и обследование органов мочевыделительной системы, которое нужно выполнять уже с возраста 32 лет [9, 30].

Нельзя не упомянуть того факта, что российским пациентам с синдромом Линча, имеющим мутацию в гене *PMS1*, следует выполнять обследование щитовидной железы, начиная с возраста 40 лет, а при наличии мутации в гене *MLH1* — проводить ежегодную магнитно-резонансную томографию головы, начиная с 22 лет, в том случае, когда хотя бы у одного родственника в семье имелась опухоль головного мозга [18].

Пациентам с синдромом Линча, у которых выявлено отдаленное метастазирование, может быть применено гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и лигандами PD-L1 и PD-L2, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Данное антитело блокирует сигнальный путь программируемой клеточной гибели (Programmed Death 1, PD-1, PATHway) [31]. Продемонстрировано, что частота объективного ответа при его использовании составила 40% у больных метастатическим рефрактерным к предыдущему лечению колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью, что характерно для синдрома Линча, и совершенно отсутствовала у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями [32].

Персонализированное лечение пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки

Поскольку риск развития колоректального рака у пациента с семейным аденоматозом толстой кишки составляет 100%, крайне важно проводить скрининговые мероприятия для ранней диагностики заболевания. Известно, что риск возникновения рака толстой кишки крайне высок (50–70%) у пациентов, которым диагностировали семейный аденоматоз толстой кишки после обращения по поводу симптомов заболевания, в сравнении с больными, проходившими клинический мониторинг как участники национальных регистров полипоза (3–10%) [33]. Ежегодное эндоскопическое обследование у носителя мутации в гене *APC* необходимо проводить в период полового созревания или с того момента, когда появляются симптомы — боли в животе, хроническая диарея или кровотечение. Сигмоскопию нужно проводить с возраста 10–12 лет у детей до того момента, пока не будет диагностирован хотя бы один полип, а при его обнаружении показана колоноскопия [34]. Согласно проведенному клинико-генетическому исследованию, у российских пациентов установлен предельный возраст, в котором должна выполняться профилактическая операция по удалению толстой кишки — 25 лет [18]. Это обусловлено высокими рисками скрытой и явной малиг-

низации, начиная именно с указанного возраста [18, 35, 36]. Методом выбора является колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и илеоанального анастомоза [37]. При наличии в прямой кишке менее 20 доброкачественных полипов возможно выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза [38, 39]. При этом риск возникновения рака в оставшейся прямой кишке составляет 4% в первые 10 лет после операции и 26% — через 25 лет [40]. Больным, у которых диагностирован местнораспространенный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, показано выполнение колпроктэктомии, илеостомии по Бруку [41].

Известно, что у 50–90% пациентов с аденоматозным полипозом диагностируются полипы двенадцатиперстной кишки [42]. В большинстве зарубежных исследований для оценки тяжести полипоза двенадцатиперстной кишки применяется классификация Шпигельмана, которая учитывает количество полипов, их размер, гистологическое строение и степень дисплазии [43]. У больных семейным аденоматозом толстой кишки риск рака двенадцатиперстной кишки достигает 4,5%. Однако этот риск существенно выше (7–36%) у пациентов с 3–4-й степенью по предложенной классификации [34, 44]. Выявление таких больных необходимо, так как позволяет диагностировать у них злокачественную трансформацию полипов на ранней стадии. Соответственно, всем пациентам показано выполнение гастродуоденоскопии уже с возраста 25–30 лет, поскольку случаи возникновения рака до 30 лет крайне редки. В том случае, когда у больного семейным аденоматозом толстой кишки при гастродуоденоскопии диагностируется 1-я степень заболевания, ему показано выполнение повторной процедуры через 2–3 года, для 2-й степени — через 1–3 года, для 3-й степени — через 6–12 месяцев, для 4-й степени показано оперативное лечение. Если полипы при первом обследовании не обнаружены, то дальнейшую гастродуоденоскопию можно выполнять спустя 4 года [34].

Около 10–15% пациентов с аденоматозным полипозом имеют десмоидные опухоли. Факторами риска развития этих новообразований являются хирургические вмешательства на органах брюшной полости, семейная отягощенность, наличие мутации в гене *APC* дальше 1444-го кодона [45]. Десмомы, как правило, развиваются внутрибрюшинно или в брюшной стенке. Они диагностируются при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Также могут выявляться случайно у больных при выполнении хирургического вмешательства. Лечение должно быть комплексным с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, антиэстрогенов, химиолучевой терапии и оперативных вмешательств [46]. Кроме того, описаны редкие клинические наблюдения спонтанной регрессии десмом при отсутствии терапии [34].

У 12% больных с аденоматозным полипозом возникает рак щитовидной железы. В большинстве случаев (80%) диагностируются локализованные узлы [47]. В основном рак развивается у больных, имеющих мутацию в гене *APC* в регионе со 140-го до 1309-го кодона. Средний возраст развития рака составляет 28 (12–62) лет. Наиболее часто рак развивается у женщин. Гистологически определяется папиллярный тип опухоли [48]. Основным мероприятием по скринингу рака у больных семейным аденоматозом толстой кишки является ежегодное УЗИ щитовидной железы [47].

У небольшой части пациентов (1,5%) с аденоматозным полипозом могут развиваться гепатобластомы. В основном они диагностируются у мальчиков в возрасте до 5 лет [49]. Таким образом, в качестве клинического мониторинга показано выполнение УЗИ печени и анализа α -фетопротеина у детей до 5 лет каждые 3–6 месяцев [50].

У пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки описывались редкие случаи развития аденом или рака поджелудочной железы, желчных протоков, а также желчного пузыря [51, 52]. Тем не менее на данный момент клинического мониторинга этих заболеваний не предложено.

Заключение

При подозрении на одну из наследственных форм колоректального рака у пациента и его кровных родственников должны быть выполнены молекулярно-генетические и другие диагностические и лечебные мероприятия в полном объеме. При этом подобные действия должны осуществляться в специализированных научно-медицинских центрах, имеющих богатый опыт диагностики и персонализированного лечения больных с синдромом Линча и семейным аденоматозом толстой кишки. Важным аспектом профилактики развития поздних стадий колоректального рака у пациентов является внесение данных о самих больных и их кровных родственниках в регистр наследственных форм колоректального рака. Только проведение пожизненного регулярного клинического мониторинга пациентов позволит существенно снизить частоту развития поздних стадий рака толстой кишки и других органов и, следовательно, увеличить продолжительность их жизни. В частности, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России со второй половины 2017 г. ведется работа по проспективному внесению клинико-генетических данных пациентов с синдромом Линча и семейным аденоматозом толстой кишки в Регистр больных наследственными формами колоректального рака, разработанный в рамках государственного задания. Полученные предварительные результаты работы Регистра свидетельствуют о возможности использования полученного опыта для развития регионального и, возможно, национального проекта по выявлению и профилактике наследственных форм рака толстой кишки.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Участие авторов: концепция и дизайн обзорной работы — Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М.; сбор и обработка материала — Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю.; подготовка рукописи статьи — Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю. Редактирование — Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Шубин В.П. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. — 250 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*]. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2018. 250 p. (In Russ.)]
2. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–415. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
3. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816–819. doi: 10.1126/science.8484122.
4. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993;75(5):1027–1038. doi: 10.1016/0092-8674(93)90546-3.
5. Akiyama Y, Sato H, Yamada T, et al. Germ-line mutations of hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res*. 1997;57(18):3920–3923.
6. Peltomäki P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam Cancer*. 2016;15(3):385–393. doi: 10.1007/s10689-016-9882-8.
7. Gruber S. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology*. 2006;130(2):577–587. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.031.
8. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome—hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2197.e1–7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.024.
9. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):1025–1048. doi: 10.1097/DCR.0000000000000000.
10. Botma A, Nagengast FM, Braem MG, et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4346–4353. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0453.
11. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2012;142(2):241–247. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.033.
12. ClinicalTrials.gov [Internet]. Finding the best dose of aspirin to prevent Lynch syndrome cancers (CaPP3 Israel) [cited 2016 August 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497820>.
13. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253(5020):665–669. doi: 10.1126/science.1651563.
14. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol*. 2011;22(4):903–909. doi: 10.1093/annonc/mdq465.
15. Näthke I. The adenomatous polyposis coli protein: the achilles heel of the gut epithelium. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:337–366. doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.012103.094541.
16. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48(4):515–521. doi: 10.1136/gut.48.4.515.
17. Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(2):153–161. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.004.
18. Цуканов А.С. *Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.: ФГБУ «МГНЦ»; 2017. — 48 с. [Tsukanov AS. *Strategy for a comprehensive molecular-genetic study of hereditary colorectal cancer in Russian patients*: [dissertation abstract] Moscow: FGBU «MGNT»; 2017. 48 p. (In Russ.)] Доступно по: http://www.med-gen.ru/docs/a-r_Tsukanov%20A.pdf. Ссылка активна на 14.04.2019.
19. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., и др. Синдром Линча. Современное состояние проблемы // *Медицинская генетика*. — 2017. — Т.16. — №2 — С. 11–18. [Tsukanov AS, Shelygin YA, Semenov DA, et al. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–18. (In Russ.)]
20. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453–1456. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70510-X.
21. Balmaña J, Balaguer F, Castellví-Bel S, et al. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumor screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *J Med Genet*. 2008;45(9):557–563. doi: 10.1136/jmg.2008.059311.
22. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):331–340. doi: 10.1093/jnci/djn499.
23. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *J Med Genet*. 2007;44(6):353–362. doi: 10.1136/jmg.2007.048991.
24. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;352(18):1851–1860. doi: 10.1056/NEJMoa043146.
25. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterology Association, accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(16):1986–1994. doi: 10.1001/jama.293.16.1986.
26. Пикунев Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т.46. — №1 — С. 16–22. [Pikunov DY, Toboeva MK, Tsukanov AS. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.
27. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4793–4797. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7784.
28. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2013;83(4):359–364. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01929.x.
29. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812–823. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356.
30. Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(7):464–470. doi: 10.1136/jmg.2010.076992.
31. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.

32. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
33. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer.* 2011;10(1):11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
34. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57(5):704–713. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
35. Шелыгин Ю.А., Чернышов С.В., Пересада И.В., и др. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций // *Колопроктология.* — 2012. — №2 — С. 34–39. [Shelygin YA, Chernyshov SV, Peresada IV, et al. First experience of transanal endoscopic surgery. *Coloproctology.* 2012;(2):34–39. (In Russ).]
36. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., и др. Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций // *Колопроктология.* — 2013. — №2 — С. 3–8. [Chernyshov SV, Orlova LP, Zhdankina SN, et al. High incidence of hidden malignancies in villous adenoma as a factor of choice for transanal endoscopic surgery. *Coloproctology.* 2013;(2):3–8. (In Russ).]
37. Smith JC, Schäffer MW, Ballard BR, et al. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis. *J Cancer Ther.* 2013;4(1):260–270. doi: 10.4236/jct.2013.41033.
38. Кайзер А.М. *Колоректальная хирургия.* — М.: Бином; 2011. — 737 с. [Kaiser AM. *Colorectal surgery.* Moscow: Binom; 2011. 737 p. (In Russ).]
39. Browning SM, Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis — the Mayo clinic experience. *J Am Coll Surg.* 1998;186(4):441–445. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00056-8.
40. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch — anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer.* 2006;5(3):241–260. doi: 10.1007/s10689-005-5672-4.
41. Wallace MH, Phillips RK. Preventative strategies for periampullary tumours in FAP. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:201–203. doi: 10.1093/annonc/10.suppl_4.s201.
42. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004;53(3):381–386. doi: 10.1136/gut.2003.027771.
43. Spigelman AD, Talbot IC, Williams CB, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;334(8666):783–785. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90840-4.
44. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut.* 2002;50(5):636–641. doi: 10.1136/gut.50.5.636.
45. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut.* 2004;53(12):1832–1836. doi: 10.1136/gut.2004.042705.
46. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer.* 2006;5(3):275–285. doi: 10.1007/s10689-005-5675-1.
47. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):367–373. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.019.
48. Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):286–292. doi: 10.1210/jcem.85.1.6254.
49. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1996;39(6):867–869.
50. Syngl S, Brand R, Church J. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–262. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
51. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385–398. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.
52. Brevet M, Brehant O, Dumont F, et al. Polyposis adénomateuse vésiculaire et syndrome de Gardner: une association rare. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(4):425–427. doi: 10.1016/s0399-8320(07)89404-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Цуканов Алексей Сергеевич**, д.м.н. [Alexey S. Tsukanov, MD, PhD]

Адрес: 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2 [address: 123423, Salyam Adil str. 2, Moscow, Russia];
тел.: +7 (499) 642-54-41 (доб. 5-54-20), **e-mail:** Tsukanov81@rambler.ru, **SPIN-код:** 4005-0998,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Шелыгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Yuriy A. Shelygin, MD, PhD, professor];
e-mail: info@gnck.ru, **SPIN-код:** 7989-8228, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Ачкасов Сергей Иванович, д.м.н., профессор [Sergey I. Achkasov, MD, PhD, professor]; **e-mail:** ackasovy@mail.ru,
SPIN-код: 4005-0998, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Фролов Сергей Алексеевич, д.м.н. [Sergey A. Frolov, MD, PhD]; **e-mail:** safrolov@mail.ru, **SPIN-код:** 9645-4800

Кашников Владимир Николаевич, д.м.н. [Vladimir N. Kashnikov, MD, PhD]; **e-mail:** kashnikov-v@yandex.ru,
SPIN-код: 5797-4230, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Кузьминов Александр Михайлович, д.м.н., профессор [Alexander M. Kuzminov, MD, PhD, professor];
e-mail: 9249591@mail.ru, **SPIN-код:** 4255-0201, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Пикун Дмитрий Юрьевич, к.м.н. [Dmitriy Yu. Pikunov, MD, PhD]; **e-mail:** pikunov.gnck@mail.ru,
SPIN-код: 6995-3055, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

Шубин Виталий Павлович, к.б.н. [Vitaliy P. Shubin, PhD]; **e-mail:** shwit@mail.ru, **SPIN-код:** 6308-6586,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>