

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ
ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СЕМЁНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛИНЧА

14.01.17 — Хирургия

03.02.07 — Генетика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ачкасов Сергей Иванович

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Цуканов Алексей Сергеевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Синдром Линча. Современное состояние проблемы	10
1.2 История изучения и терминология синдрома Линча	12
1.3 Варианты синдрома Линча	15
1.3.1 Синдром Мюир-Торре	15
1.3.2 Синдром Тюрко	16
1.3.3 Семейный колоректальный раковый синдром Х типа	17
1.4 Генетические аспекты синдрома Линча	18
1.5 Клинические критерии диагностики синдрома Линча	20
1.6 Клиническая картина и диагностика пациентов с синдромом Линча	23
1.6.1 Опухоли толстой кишки при синдроме Линча	24
1.6.2 Рак эндометрия и яичников на фоне синдрома Линча	28
1.6.3 Рак желудка на фоне синдрома Линча	30
1.6.4 Рак тонкой кишки на фоне синдрома Линча	31
1.6.5 Рак почек и мочеточников на фоне синдрома Линча	32
1.6.6 Рак молочной железы на фоне синдрома Линча	33
1.7 Лекарственное противоопухолевое лечение пациентов с синдромом Линча	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая характеристика исследования	37
2.2 Методы диагностики	40
2.2.1 Сбор анамнеза и составление генеалогического древа	40
2.2.2 Лабораторные исследования	42

2.2.3	Эндоскопические методы исследования	43
2.2.4	Лучевые методы исследования	45
2.2.5	Патоморфологические методы исследования	46
2.2.6	Молекулярно-генетические методы исследования	47
2.2.7	Статистическая обработка результатов	48
ГЛАВА 3 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА		49
3.1.1	Характеристика первичного колоректального рака у больных с синдромом Линча	49
3.1.2	Характеристика метакронного колоректального рака у больных с синдромом Линча	52
3.2	Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Линча	53
3.3	Спектр злокачественных новообразований в семьях пациентов с синдромом Линча	56
ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ И АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА		62
4.1	Характеристика хирургических вмешательств у пациентов с синдромом Линча	62
4.1.1	Хирургические вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча	62
4.1.2	Хирургические вмешательства по поводу метакронного рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча	80
4.1.3	Хирургические вмешательства по поводу рецидива рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча	84
4.2	Амбулаторный мониторинг пациентов с синдромом Линча	94

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Около 3% от всех случаев колоректального рака (КРР) обусловлены наследственными мутациями в генах системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [106].

Синдром, в патогенезе которого лежит мутация системы репарации ДНК, был назван в честь американского профессора Генри Линча. В 1966 году он впервые опубликовал родословные двух семей, у кровных родственников которых были диагностированы злокачественные новообразования (ЗНО), преимущественно локализирующиеся в толстой кишке [58].

Синдром Линча (СЛ) характеризуется возникновением ЗНО различной локализации у пациентов молодого возраста [37].

Гены системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и другие; мутации в которых приводят к возникновению СЛ, были выявлены в конце 20 века [73].

Из-за дороговизны и сложности генетического исследования возникает необходимость в создании критериев для скрининга пациентов.

Первые критерии для выявления больных с СЛ, включающие клинические характеристики пациента и данные его семейного анамнеза, были сформированы в 1991 году международной группой по изучению наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) в Нидерландах [100].

Данные критерии стали именовать по городу, в котором проводилась конференция, и номеру редакции – “Амстердам I”. Отличительной чертой критериев была локализация ЗНО исключительно в толстой кишке.

С накоплением опыта было отмечено, что у пациентов с СЛ зачастую выявляются ЗНО внекишечной локализации.

В 1999 году критерии были дополнены пунктом, включающим вышеописанную особенность. После внесения изменений критерии получили название “Амстердам II” [96].

Риск развития КРР у пациентов с патологией системы MMR достигает 75% [37].

В 80% случаев первичный КРР у европейцев с СЛ возникает в правых отделах толстой кишки. Кроме того, по сравнению со спорадическими случаями, у носителей СЛ повышен риск возникновения рака эндометрия – 71%, предстательной железы – 30%, мочевыделительной системы – 25%, яичников – 20%, молочной железы – 18%, желудка – 13%, тонкой кишки – 12% и других органов [37].

Принимая во внимание повышенный риск развития ЗНО различной локализации у пациентов с СЛ, ученые из “US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer” сформулировали правила пожизненного мониторинга, которые включают эндоскопическое обследование толстой кишки, начиная с 20-летнего возраста, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), цитологический анализ мочи, трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), аспирационную биопсию эндометрия и исследование уровня онкомаркера СА-125 [37].

Хирургу необходимо выбрать правильный объем хирургического вмешательства в случае возникновения ЗНО у больного с СЛ, так как имеется высокий риск развития метакронного рака. При развитии КРР у пациентов до 60 лет, по данным “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome”, больному рекомендовано выполнение колэктомии/колпроктэктомии [37].

К сожалению, в отечественной литературе синдрому Линча уделено крайне мало внимания, а данные иностранных исследований весьма противоречивы. По этой причине в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1 сентября 2014 года по 1 сентября 2017 года было

проведено обсервационное исследование, посвящённое выявлению клинических и генетических особенностей у пациентов с СЛ.

Цель исследования

Оптимизация диагностики, лечения и мониторинга пациентов с синдромом Линча.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности пациентов с синдромом Линча.
2. Изучить генетические особенности пациентов с синдромом Линча.
3. Определить оптимальный объем хирургического вмешательства у пациентов с КРР на фоне синдрома Линча.
4. Разработать оптимальный алгоритм диспансерного наблюдения для пациентов с синдромом Линча.

Научная новизна

Впервые в РФ проведены исследования, направленные на изучение клинических особенностей пациентов с синдромом Линча.

К выявленным клиническим особенностям у больных с СЛ относятся: более ранний возраст развития первичного ЗНО – 38 лет, преимущественная локализация опухоли в левых отделах толстой кишки, высокая частота выявления низкодифференцированных аденокарцином.

Также важно отметить, что в структуре заболеваемости после КРР у пациентов с СЛ следуют ЗНО желудка, тела матки, молочной железы.

По итогам исследования получены данные, которые позволяют рассматривать сегментарную резекцию толстой кишки как полноценный вариант хирургического лечения при условии соблюдения разработанного алгоритма диспансерного наблюдения.

При проведении исследования были впервые описаны мутации:

В гене *MLH1*: с.947delT, с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C.

В гене *MSH2* был впервые описан вариант с.1174A>T (p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX5), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P).

В гене *MSH6* впервые описана нонсенс-мутация с.3577G>T (p.E1193X).

В гене *PMS2* была обнаружена одна наследственная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Этот герминальный вариант также не встретился в базах данных “InSiGHT” и “Human Gene Mutation Database” [12].

В гене *PMS1* обнаружена истинно патогенная, ранее не описанная мутация с.829C>T (p.R277X) [12].

Теоретическая и практическая значимость исследования

Благодаря проведённому исследованию, разработан алгоритм отбора пациентов с КРР для проведения генетического исследования с целью диагностики СЛ, создана методика послеоперационного мониторинга больных с СЛ. Данные разработки могут быть приняты для широкого применения в практике поликлинических и стационарных отделений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Пациенты с синдромом Линча имеют клинические и генетические особенности.
- 2) Разработана тактика оперативного вмешательства у пациентов с синдромом Линча.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ результатов лечения, применение современных генетических методов диагностики и статистическая обработка данных делают полученные результаты достоверными. Разработанные рекомендации

апробированы и внедрены в практику отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром Линча. Современное состояние проблемы

Неуклонный рост заболеваемости и смертности от КРР является актуальной проблемой современной медицины. По данным Всемирной Организации Здравоохранения рак толстой кишки в большинстве развитых стран мира занимает третье место по заболеваемости, уступая ЗНО лёгких и молочных желез [48, 91, 23].

В 2018 году в мире диагностировано около 1 800 977 случаев КРР, а умерло от этого заболевания около 861 663 человек, что составило 9% от всего количества умерших от онкологических заболеваний [23].

В Российской Федерации в 2017 году было зарегистрировано около 72 000 новых случаев злокачественных новообразований толстой кишки, а причиной смерти эти опухоли стали примерно у 35 267 больных. По данным Каприна А.Д. и соавторов, в структуре заболеваемости ЗНО среди пациентов обоих полов рак толстой кишки занимает 2-е место после рака кожи [4].

Примерно в 95% случаев КРР имеет спорадический характер, а в 5% – патология обусловлена наследственной предрасположенностью [63, 49].

Одним из наиболее распространённых наследственных заболеваний, которое характеризуется возникновением КРР и злокачественных новообразований внекишечной локализации, является синдром Линча. Считается, что 2–4% всех случаев КРР обусловлено данной патологией [43].

Частота встречаемости СЛ составляет около 1 случая на 1000 европейцев [71]. Возможно предположить, что до 1 млн. человек в Европе могут быть носителями СЛ [78].

Развитие клинической генетики, накопление информации больших объёмов и выявление новых заболеваний потребовало формирования баз данных (регистров) пациентов для проведения всестороннего анализа. Помимо регистров, созданных в крупных научных центрах и на уровне государств, существуют базы, доступные для любого специалиста. Такими ресурсами являются “The international society for gastrointestinal hereditary tumors (INSIGHT) database” и “The human gene mutation database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff (HGMD)” [88, 89].

К сожалению, в Российской Федерации не проводились исследования, направленные на изучение клинических особенностей СЛ, а в русскоязычной литературе имеются единичные наблюдения, посвящённые данному заболеванию [10].

1.2 История изучения и терминология синдрома Линча

История изучения СЛ берет начало с 1895 года, когда руководитель департамента патологии университета Мичигана (США) Warthin A.S., обратил внимание на семью иммигрантов из Германии, в которой все кровные родственники умирали от ЗНО толстой кишки, тела матки и желудка. В 1913 году была опубликована первая статья, посвящённая наблюдению за родословной данной семьи, которую условно обозначили как «Семья G», по первой букве страны из которой она приехала в США [102]. Наблюдение за «Семьёй G» – пример продолжительного изучения родословной одной семьи. На сегодняшний день нам известно о 929 членах «семьи G», у которых встречались злокачественные новообразования различной локализации [59].

Расшифровка структуры ДНК учёными Watson J. и Crick F. в 1953 г. стала одним из поворотных моментов в истории биологии и медицины. Данное открытие в последующем дало возможность диагностировать многие генетические заболевания, в том числе и синдром Линча [103]. За выдающийся вклад в науку учёным была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1962 г.

В год вручения премии учёным Watson J. и Crick F. резидент медицинского университета Небраски в США Lynch H. впервые начал вести родословную семьи пациента, который поступил к нему с алкогольным делирием. По словам данного пробанда, причиной алкоголизма стало то обстоятельство, что его ждала смерть в раннем возрасте от КРР, как и всех членов семьи [59].

В это же время Shaw M. из университета Мичигана начала собирать данные пациентов с похожей семейной историей и клиническими проявлениями заболевания [58].

В 1966 году Lynch H. совместно с доктором Shaw M. опубликовал работу, посвящённую наблюдению за этими двумя семьями. Для обозначения клинической

картины, выявленной у подобных пациентов, доктор Lynch предложил термин «семейный раковый синдром» [58].

В 1977 году им же были описаны клинические характеристики 10 семей, членам которых был поставлен диагноз «семейный раковый синдром». В работе было выявлено, что у данной группы пациентов в 65% случаев развивался рак проксимальных отделов толстой кишки, когда при спорадическом КРР проксимальная локализация опухоли встречается в 35% ($p < 0,01$). Также в исследовании был отмечен ранний средний возраст возникновения КРР - 45 лет [62].

В 1985 г. для выделения «семейного ракового синдрома» из известных тогда наследственных форм КРР был введен термин «наследственный неполипозный колоректальный рак», в который были включены «синдром Линча I» и «синдром Линча II». Считалось, что у части больных с данной патологией выявляется исключительно КРР – то есть синдром Линча I, а у другой части больных помимо рака толстой кишки обнаруживается рак внекишечной локализации – синдром Линча II [60].

В начале 1990-х годов были установлены гены, мутации в которых вызывают нарушение системы репарации неправильно спаренных оснований ДНК: *MSH2* – в 1993 году, *MLH1*, *PMS1* и *PMS2* – в 1994 году, *MSH6* – в 1997 году [24, 56, 64, 68, 70].

В 1994 году Watson P. и Lynch H. опубликовали результаты исследования, в котором у пациентов с СЛ была выявлена высокая частота развития ЗНО матки, яичников, почек, мочевого пузыря, желудка и другой локализации [107].

При дальнейшем наблюдении за пациентами с СЛ были констатированы частые случаи возникновения доброкачественных аденом толстой кишки, молочных желёз, предстательной железы [19, 32, 53, 109].

Таким образом, учитывая возможность возникновения доброкачественных полипов ободочной кишки и вероятность выявления рака различной локализации у любого пациента с СЛ, термин «наследственный неполипозный колоректальный

рак» не корректен. По этой же причине синдром Линча не следует разделять на I и II типы [21].

1.3 Варианты синдрома Линча

1.3.1 Синдром Мюир-Торре

Случай синдрома Мюир-Торре был впервые опубликован в 1967 году Muir E.G. с соавторами [66]. В статье автор описал наблюдение, в котором у мужчины был выявлен первично-множественный рак толстой, двенадцатиперстной кишок и гортани. Также у пациента имелась кератоакантома лица. Пациент был одним из двадцати двух братьев и сестер, у которых не было зарегистрировано случаев ЗНО.

В 1968 году Torre D. описал пациента со множественными новообразованиями сальных желез и фатерова сосочка в возрасте 50 лет.

В 1981 году синдром Мюир-Торре был описан, как вариант СЛ [61].

На сегодняшний день известно, что синдром Мюир-Торре является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется возникновением аденом сальных желез, эпителиом и карцином кожи или множественными кератоакантомами. Также при данном синдроме встречается КРР, рак тела матки (РТМ), рак органов мочевыделительной системы и органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Несмотря на то, что синдром Мюир-Торре имеет аутосомно-доминантный тип наследования, он может возникать у людей без семейного анамнеза или каких-либо известных мутаций. Клинические наблюдения и данные молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что существует два типа синдрома Мюир-Торре. Наиболее распространенным является вариант синдрома Линча. При втором типе нет мутации в генах MMR, и его патогенез остается неопределенным [75].

1.3.2 Синдром Тюрко

В 1949 году Crail H. впервые опубликовал клинический случай сочетания полипоза толстой кишки, медуллобластомы и рака щитовидной железы [28].

В 1959 году Turcot J. описал сочетание КРР с новообразованиями головного мозга у двух больных. В первом случае у пациента был диагностирован рак сигмовидной кишки (РС) и медуллобластома, во втором – КРР с глиобластомой и аденомой гипофиза [92].

В настоящее время синдром Тюрко все чаще называют синдромом опухолей мозга и полипоза (Brain Tumor Polyposis syndrome). Существует мнение, что данный термин лучше передает суть заболевания [5, 71].

Выделяют два типа синдрома Тюрко. Первый тип характеризуется сочетанием синдрома Линча и глиальных новообразований головного мозга, чаще всего – глиобластом. Второй тип данного синдрома проявляется сочетанием семейного полипоза толстой кишки и медуллобластом. Второй тип синдрома Тюрко иногда называют синдромом Крайля (Crail's syndrome) [5].

1.3.3 Семейный колоректальный раковый синдром X типа

В клинической практике зачастую встречаются случаи, когда у пациента с отягощённым наследственным анамнезом выявляется рак различной локализации, однако выявить микросателлитную нестабильность (МСН) в опухоли и мутацию генов MMR не удаётся. Для данной группы пациентов принят термин «семейный колоректальный раковый синдром X типа». В исследовании Mueller-Koch Y. (2005 год) было показано, что для семейного колоректального ракового синдрома X типа, по сравнению с СЛ, характерен более поздний средний возраст выявления КРР – 54 года ($p < 0,001$). Также было показано, что у пациентов с семейным колоректальным раковым синдромом X типа преобладает левосторонняя локализация КРР, а возникновение синхронного или метакронного поражения толстой кишки встречается реже, чем у пациентов с СЛ ($p = 0,017$). Для больных без выявленной мутации также характерен более низкий риск возникновения рака эндометрия – 5% [19].

1.4 Генетические аспекты синдрома Линча

В основе развития СЛ лежит нарушение системы репарации ДНК. В настоящее время известно существенное количество генов MMR: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH3* и др. Наиболее часто, до 90% случаев, у пациентов с СЛ мутации обнаруживаются в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* [24].

Система репарации ДНК исправляет ошибки между основаниями, возникающие во время репликации. Таким образом реализуется функция поддержания целостности генома и супрессии опухоли [10].

Белки *MSH2* и *MSH6* формируют гетеродимер, функцией которого является выявление петли инсерции или делеции, которые появляются при репликации ДНК. При обнаружении ошибки в последовательности нуклеотидов к данному соединению прикрепляется комплекс белков *PMS2* и *MLH1*. Вновь образованное соединение «вызывает» экзонуклеазы и синхронно с ними исправляет поврежденные участки ДНК [39].

Дисфункция одного из генов системы MMR влечет за собой появление в опухоли МСН. МСН характеризуется изменением количества мономеров в микросателлитных повторах на протяжении всей молекулы ДНК [57].

При выявлении МСН в опухоли лишь в 20% случаев подтверждается СЛ, остальные случаи являются спорадическими, при которых в опухоли может обнаруживаться соматическая мутация в гене *BRAF* [98]. При СЛ данная мутация в опухоли не встречается. Этот аспект может быть использован для дифференциальной диагностики спорадических и наследственных опухолей с МСН [30].

Исследование на наличие МСН в доброкачественной аденоме не является надёжным, так как данный показатель выявляется только в половине полипов у больных с СЛ [85].

При обнаружении мутации в системе MMR у пациента необходимо выполнение молекулярно-генетического исследования его кровных родственников с целью выявления СЛ и ЗНО на ранней стадии, а также проведения своевременного и регулярного амбулаторного наблюдения носителей мутаций [36].

Для определения МСН в опухоли пациентов с подозрением на СЛ используется одна из двух панелей. Одна панель включает в себя 2 мононуклеотидных (BAT25 и BAT26) и 3 динуклеотидных маркера (D2S123, D5S346 и D17S250), другая панель состоит из 5 мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR-21, NR-22, NR-24) [79].

Выявление нестабильности более чем в двух маркерах свидетельствует о МСН высокого уровня. Соответственно, нестабильность лишь 1 маркера указывает на МСН низкого уровня. Если все маркеры не изменены – опухоль микросателлитно-стабильная [98].

Одной из главных диагностических задач при исследовании системы репарации ДНК является правильный выбор метода молекулярной диагностики клеток опухоли. Иммуногистохимический метод (ИГХ) является наиболее распространённым в клинической практике. Возможность визуальной оценки строения окрашенных клеток и возможность его применения в любой морфологической лаборатории являются важными достоинствами этого метода. Однако, данный метод достаточно трудоемкий, что, по мнению специалистов, является его значимым недостатком. Также стоит отметить, что ИГХ отличается плохой межлабораторной воспроизводимостью. Это вызвано вариациями в пуле используемых антител и выраженным субъективным компонентом в оценке интенсивности окрашивания. Чувствительность ИГХ метода достигает только 83%, а его специфичность – 89% [2, 3, 69].

1.5 Клинические критерии диагностики синдрома Линча

В 1990 году международная группа по изучению ННКРР представила первые критерии отбора пациентов для генетического исследования – критерии Амстердам I. Так для отбора пациентов на генетическое исследование было необходимо соблюдение следующих критериев [100]:

- наличие трёх и более кровных родственников с подтверждённым гистологически колоректальным раком;
- один из пациентов обязан являться родственником первой степени родства по отношению к остальным двум (семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключён);
- выявление КРР в двух или более поколениях;
- обнаружение КРР до 50 лет в одном или более случаях.

При накоплении опыта, анализе результатов применения критериев в клинической практике, выяснилось, что у пациентов с СЛ высока вероятность возникновения внекишечного рака, поэтому в 1999 году были опубликованы пересмотренные критерии – Амстердам II [96].

В новые критерии были включены пациенты, у которых были выявлены ЗНО внекишечной локализации: рак матки, мочеточников, яичников, желудка, головного мозга и др. По данным Syngal S. (2000 год) чувствительность критериев Амстердам II составляет 22%, а специфичность – 98% [87].

К сожалению, в критериях Амстердам II не учитываются случаи спорадического КРР, что является причиной постановки неверного диагноза данной группе пациентов [17, 38, 54, 91].

С эволюцией методик диагностики наследственных заболеваний возникла необходимость в создании новых критериев и рекомендаций. В 2004 году были опубликованы клинические рекомендации Bethesda, в которые были включены следующие критерии [93]:

- возникновение КРР у пациента в возрасте до 50 лет;
- наличие синхронных, метахронных опухолей толстой кишки;
- КРР с микросателлитной нестабильностью в возрасте до 60 лет;
- КРР у двух или более родственников первой или второй степени родства;
- КРР, выявленный у одного или более родственников первой степени родства в возрасте до 50 лет.

Чувствительность критериев Bethesda достигает 82%, однако при их использовании в исследование включаются больные с семейным колоректальным раковым синдромом Х типа, что снижает специфичность до 25% [93].

Первые отечественные критерии для выявления пациентов с СЛ были разработаны в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ в 2014 году. Были предложены два критерия для дифференциального диагноза между СЛ, синдромом «Семейного колоректального рака Х типа» и значительной частью спорадических случаев КРР [7, 8]:

- КРР у пациента в возрасте до 43 лет и наличие в опухоли МСН;
- пациент с выявленной МСН в опухоли толстой кишки, в семье которого встретились еще два родственника с отягощенным онкологическим анамнезом.

Эффективность первого критерия составила 60%, второго – 85,7%.

Также в арсенале клинициста имеются компьютерные программы, основанные на математическом расчёте вероятности выявления СЛ у конкретного пациента: MMRpredict, MMRpro и PREMM [50].

Программа «MMRpredict» для расчёта риска выявления СЛ использует такую информацию о больном, как возраст развития колоректального рака, пол больного, локализация опухоли, наличие синхронно-метахронных опухолей. Чувствительность и специфичность модели по данным Salovaara R. составляет 69% и 90% соответственно [50].

Модель «MMRpro» оценивает семейный анамнез, возраст пациента при выявлении ЗНО, результаты молекулярного тестирования генов системы

репарации ДНК с целью расчёта риска развития рака определённой локализации у носителя мутации и его кровных родственников. Специфичность и чувствительность модели составляет 85% и 89%, соответственно [50].

При использовании модели «PREMM» анализируют пол пациента и наследственный анамнез. Программа позволяет рассчитать вероятность обнаружения мутации в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. Специфичность этой модели достигает 67%, а чувствительность – 90% [50].

1.6 Клиническая картина и диагностика пациентов с синдромом Линча

Диагностика синдрома Линча представляет собой определённую сложность, так как у этого заболевания нет специфических клинических проявлений, однако имеются некоторые особенности течения. Наиболее частой локализацией ЗНО при СЛ являются толстая кишка, матка и яичники, почки и мочеточники, поджелудочная железа, головной мозг, желудок, предстательная железа и тонкая кишка.

1.6.1 Опухоли толстой кишки при синдроме Линча

Одним из наиболее частых клинических проявлений СЛ является возникновение опухолей толстой кишки. У пациентов с СЛ в возрасте до 50 лет могут образовываться, в среднем, до 3 доброкачественных аденом толстой кишки [31]. Характеристики аденом описаны в исследовании Jass J.R. (1994 год). В этой работе 196 пациентам, которые находились в группе риска развития СЛ, выполнялась колоноскопия, при которой была выявлена 51 аденома. При гистологическом исследовании полипы на фоне СЛ имели, как правило, ворсинчатое строение. Низкая степень дисплазии была выявлена в 26 (51%) случаях. В 20 (39%) случаях диаметр опухоли составил меньше 5 мм, в 17 (33%) – 5-10 мм, в 14 (28%) – более 10 мм [47].

По данным Edelstein D.L. (2011 год) трансформация полипа в рак при СЛ приходилась на временной период около 3 лет, в то время как при спорадическом раке – 10-15 лет [31].

Средний возраст выявления КРР у пациентов с СЛ в исследовании Hampel H. (2005 год), в которое были включены 373 пациента, составлял 44 года (41,0 - 46,3 года) [42].

Риск возникновения рака толстой кишки у пациентов с СЛ различается в зависимости от мутированного гена системы репарации ДНК. Так, при мутации в генах *MLH1* и *MSH2* риск развития КРР достигает 80%, в то же время при мутации в генах *MSH6* и *PMS2* – не превышает 20% [13, 14, 15, 44, 82, 94, 95, 104, 108].

Основным методом диагностики опухолей толстой кишки является колоноскопия. Эффективность проведения скрининговой колоноскопии у пациентов-носителей СЛ показана в работах Järvinen J. (2000 год). В исследовании сравнили результаты лечения 133 пациентов с СЛ, которым проводили колоноскопию 1 раз в 3 года, и 119 пациентов с СЛ, которые отказались от регулярного скрининга. По итогам в первой группе КРР выявляли в 2 раза реже – у

8 (6%) обследованных пациентов, чем в группе, отказавшихся от регулярной диспансеризации пациентов – 19 (16%) случаев ($p=0,014$). Во всех случаях КРР в группе пациентов, которым проводилась колоноскопия, опухоль была локализованной. Умерло от КРР 10 больных, которым регулярно проводили обследование, в то время как в группе контроля погибло 26 пациентов ($p=0,003$) [46].

По данным Vasen H.F. (2010), Engel C. (2010) и Stuckless S. (2012), выполнение скрининговой колоноскопии при мутации в генах *MLH1* и *MSH2* целесообразно не реже чем 1 раз в 2 года, начиная с 20-летнего возраста [33, 86, 97].

При мутации в генах *MSH6* и *PMS2* рекомендовано выполнение колоноскопии с 30 и с 35 лет соответственно. Подобная тактика представляется наиболее эффективной и позволяет выявить КРР на более ранней стадии [37].

В мультицентровом проспективном исследовании, проведённом во Франции в 2015 году, частота обнаружения полипов у пациентов с СЛ при выполнении хромоколоноскопии вдвое превышает частоту обнаружения аденом при проведении стандартной колоноскопии. Так, среднее количество выявленных полипов у пациента при хромоколоноскопии – 0,7, в то время как при стандартной колоноскопии – 0,3 ($p<0,001$) [77].

При выявлении полипов ободочной кишки у пациентов с СЛ возможно выполнение полипэктомии, однако при невозможности эндоскопического удаления рекомендовано оперативное лечение [37].

По данным Shiovitz S. (2014 год), который провёл анализ данных 245 пациентов с СЛ из Colon Cancer Family Registry, первичный КРР в слепой кишке выявлен в 55 (22%) случаях, в восходящей ободочной кишке – в 64 (26%), в поперечной ободочной кишке – в 31 (13%), в нисходящей ободочной кишке – в 14 (6%), в сигмовидной кишке – в 22 (9%), в прямой кишке – в 37 (15%). У 22 (9%) больных не удалось получить какие-либо данные о локализации опухоли [83].

Таким образом, у 150 (61%) человек опухоль толстой кишки на фоне СЛ локализовалась в правых отделах ободочной кишки, то есть проксимальнее левого

изгиба ободочной кишки, в то время как при спорадических случаях КРР в правых отделах выявляется лишь в 30% случаев, что в 2 раза меньше, чем при СЛ [83].

Вопреки мнению, что при СЛ, как правило, выявляется низкодифференцированная аденокарцинома, КРР на фоне синдрома Линча, по данным Shiovitz S. чаще всего представлен умеренно дифференцированной аденокарциномой. Так, в 21 (9%) случае выявлена высокая степень дифференциации клеток, в 127 (52%) – умеренная, в 55 (22%) – низкая. В 42 (17%) наблюдениях не удалось определить степень дифференцировки опухоли [83].

В исследование Gryfe R. (2000 год) включено 102 пациента с КРР на фоне СЛ, в 8 (8%) случаях диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома, в 51 (50%) – умеренно дифференцированная и в 43 (42%) – низкодифференцированная аденокарцинома [40].

Согласно данным вышеуказанных авторов, опухоль на фоне СЛ в большинстве случаев не прорастает стенку толстой кишки. Так, по данным Shiovitz S. глубина инвазии T1 имела место в 27 (11%), T2 – в 48 (20%), T3 – в 127 (52%) случаях, а T4 была установлена лишь в 9 (4%) наблюдениях. В 34 (13%) случаях не удалось получить данные об инвазии опухоли [40].

Схожие данные опубликованы в работе Gryfe R. (2000 год): инвазия опухоли T1 выявлена в 4 (4%), T2 – в 12 (12%), а T3 установлена в 75 (74%) случаях. У 11 (11%) пациентов обнаружена глубина инвазии T4 [40]. Таким образом, опираясь на вышеописанные результаты исследований, можно заключить, что опухоль толстой кишки на фоне СЛ в большинстве случаев не прорастает стенку толстой кишки.

Вопрос о риске возникновения метакронного рака у больных СЛ и необходимости удаления всей толстой кишки остаётся дискуссионным. В Samsung Medical Centre (Сеул, Республика Корея) в 2017 году проведено исследование, посвящённое этой проблеме. В работу включены 106 пациентов с КРР на фоне синдрома Линча. Тридцати пациентам выполнена колэктомия, а 76 больным – резекция ободочной кишки. Метакронный рак толстой кишки у второй группы пациентов развился в 8,4% случаев в течение первых 5 лет и в 20,4% случаев при

10-летнем наблюдении. Не получено статистически достоверных различий в общей выживаемости между двумя группами пациентов [53].

В мультицентровом исследовании, проведенном под руководством Win A.K. и Parry S. (2013 год), выявлено, что у пациентов с СЛ, которые перенесли операцию по поводу рака прямой кишки, риск возникновения метакронного злокачественного образования в 9-летний период наблюдения составляет 27%. Совокупный риск возникновения метакронного рака толстой кишки равен 19% (95 % ДИ 9-31 %) – через 10 лет, 47% (95 % ДИ 31-68 %) – через 20 лет и 69% (95 % ДИ 45-89 %) – через 30 лет после сегментарной резекции. Метакронный колоректальный рак I стадии диагностирован у 72% пациентов, II стадии – у 22% и III стадии – в 6% случаев [108].

КРР на фоне СЛ характеризуется лучшей по сравнению со спорадическим КРР выживаемостью, независимой от всех стандартных прогностических факторов, включая глубину инвазии опухоли [40]. Кроме того, независимо от глубины инвазии опухоли, микросателлитно-нестабильный КРР с меньшей вероятностью метастазирует в региональные лимфатические узлы (ОШ 0,33; 95 % ДИ, 0,21 – 0,53; $p < 0,001$) и отдалённые органы (ОШ 0,49; 95 % ДИ, 0,27 – 0,89; $p = 0,02$) [40].

Из вышеуказанного следует, что выбор объёма хирургического лечения при выявлении КРР у пациентов с СЛ на сегодняшний день не имеет однозначного решения. При возникновении первичного рака ободочной кишки у пациентов с СЛ требуется учитывать высокий риск метакронного поражения оставшихся отделов, что диктует необходимость рассматривать субтотальную колэктомия с формированием илеоректального анастомоза как операцию выбора при наличии опухоли ободочной кишки. А, по мнению ряда авторов, при выявлении рака прямой кишки следует выполнять колпроктэктомия с целью исключения возникновения метакронного КРР [16, 91].

1.6.2 Рак эндометрия и яичников на фоне синдрома Линча

Рак эндометрия (РЭ) – вторая по частоте встречаемости локализация злокачественных новообразований, возникающих у пациенток с СЛ. Средний возраст появления РЭ на фоне СЛ составляет 48 лет, что говорит о более раннем развитии ЗНО, по сравнению с пациентами, у которых обнаружен спорадический РЭ, который, как правило, возникает в возрасте 55 лет [32, 37]. По данным Bonadona V. у женщин с мутацией в гене *MLH1* риск развития РЭ составляет 54% (95% ДИ, 20%-80%), при мутации в гене *MSH2* – 21% (95% ДИ, 8%-77%) и 16% (95% ДИ, 8%-32%) – при мутации в гене *MSH6* [22].

По рекомендациям “US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer”, учитывая высокий риск развития РЭ у пациенток с СЛ, следует выполнять скрининговое обследование, которое включает физикальное исследование малого таза, трансвагинальное УЗИ, аспирационную биопсию эндометрия и исследование уровня онкомаркера СА-125. Скрининг РЭ должен проводиться у женщин с СЛ начиная с 30-летнего возраста [37].

Ещё одним органом-мишенью при СЛ являются яичники. Риск возникновения рака яичников у пациенток с СЛ достигает 20% [34]. В настоящее время нет исследований, посвящённых изучению эффективности скрининга рака яичников у женщин с СЛ [34]. Однако, согласно клиническим рекомендациям, трансвагинальное УЗИ у пациенток с синдромом Линча необходимо выполнять, начиная с 30-летнего возраста [37].

В мире дискутируется вопрос о целесообразности выполнения профилактической операции у пациенток с СЛ. В США было проведено исследование, в котором показана эффективность профилактического хирургического лечения, заключающегося в удалении органа-мишени у пациенток с СЛ. Ретроспективный анализ историй болезней 315 пациенток с нарушением системы MMR показал 33% риск развития рака тела матки и 5,5% риск развития

рака яичников у больных без профилактической операции [81]. По рекомендации “US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer” гистерэктомия и двусторонняя сальпингоовариоэктомия рекомендована пациенткам с СЛ старше 40 лет или пациенткам, не планирующим беременность [37].

Также открытым остаётся вопрос об экономической эффективности различных подходов в лечении пациенток с СЛ. Yang K.Y. (2011 год) провёл рандомизированное исследование, в котором сравнил экономическую эффективность профилактического хирургического удаления органа-мишени и амбулаторного скрининга СЛ у женщин. Оказалось, что профилактическая операция является наименее дорогостоящим вариантом, стоимость которого составляет 23 422 \$ на одного пациента за 25,71 лет жизни. Ежегодный скрининг обошёлся в 68 392 \$ за тот же период времени [110].

1.6.3 Рак желудка на фоне синдрома Линча

Риск возникновения рака желудка у пациентов с СЛ по данным Bonadona V. достигает 13%. Средний возраст выявления ЗНО вышеуказанной локализации составляет 49 лет [22].

Показательным является мультицентровое исследование под руководством Capelle L.G., в которое были включены 32 (1.6%) из 2014 пациента с ЗНО желудка и мутацией системы MMR.

Семейный анамнез был отягощен у 22 (69%) больных.

В 4 (15%) из 22 случаев рак желудка был выявлен в антральном отделе, в 9 (35%) – в теле, в 6 (23%) – в кардиальном отделе желудка, в 7 (27%) случаях локализация была не описана.

В большинстве случаев – 16 (62%) из 22, рак желудка был представлен интестинальным типом, а в 6 (32%) был выявлен диффузный тип опухоли. В 4 (15%) случаях не было данных о типе ЗНО желудка.

По рекомендации “US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer” пациентам с СЛ, начиная с 30-летнего возраста, необходимо выполнение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и исследованием на наличие *H. pylori* каждые 2 года [37].

1.6.4 Рак тонкой кишки на фоне синдрома Линча

Частота развития рака тонкой кишки у пациентов с СЛ составляет около 0,4% [22]. Согласно данным Mallorca group, не рекомендуется проведение регулярного скрининга рака тонкой кишки при СЛ ввиду дороговизны исследований и малочисленности пациентов с данным проявлением болезни [99]. В то же время National Comprehensive Cancer Network, несмотря на существенные затраты, рекомендует выполнение капсульной эндоскопии у пациентов с СЛ в возрасте 30 лет каждые 2 года [103].

1.6.5 Рак почек и мочеточников на фоне синдрома Линча

Риск развития рака почек и мочеточников колеблется от 0,2% до 25%, в зависимости от мутированного гена системы MMR. Наиболее часто рак мочевыводящей системы возникает у мужчин с мутацией в гене *MSH2* [12, 22, 42, 95]. Пациентам с данной мутацией рекомендуется ежегодное цитологическое исследование мочи, начиная с 30-летнего возраста [37]. У пациентов с мутацией в других генах системы MMR, по рекомендации Mallorca group, не целесообразно выполнение рутинного скрининга рака мочевыделительного тракта [99].

1.6.6 Рак молочной железы на фоне синдрома Линча

Не вполне ясно, повышен ли риск возникновения рака молочной железы при СЛ, по сравнению со спорадическими случаями. В исследование, проведённое в Великобритании в 2009 году, была включена 121 семья с мутацией в системе MMR. Различий в частоте развития рака молочной железы по сравнению с пациентками без мутации не выявлено [18]. В этой связи, дополнительные скрининговые мероприятия по поводу рака молочной железы у данной группы пациенток не рекомендуются [37].

1.7 Лекарственное противоопухолевое лечение пациентов с синдромом Линча

Важное место в лечении КРР занимает химиотерапия. Основными группами препаратов, которые применяются при раке толстой кишки, являются фторпиримидины, препараты платины, камптотецины и комбинации вышеуказанных групп препаратов.

Фторпиримидины (5-фторурацил (5ФУ), капецитабин) возможно рассматривать как «универсальный» противоопухолевый препарат – терапевтические схемы этой группы препаратов получают более половины всех онкологических больных [3].

Guastadisegni С. с соавторами (2010 год) в своем исследовании не выявили увеличения общей (ОШ 0,6, 95% ДИ, 0,53-0,69, $p < 0,0001$) и безрецидивной выживаемости (ОШ 0,58, 95% ДИ, 0,47-0,72, $p < 0,0001$) при проведении монотерапии 5-фторурацилом у пациентов со второй стадией КРР и наличием МСН в опухоли, что говорит о нецелесообразности применения этого препарата у данной группы больных [41].

В исследовании Kim P.G. (2007 год) для больных с третьей и четвертой стадиями болезни показана достаточно высокая безрецидивная выживаемость в сравнении с пациентами без МСН в опухоли ($p=0,1$), однако, статистически значимых отличий в общей выживаемости выявлено не было ($p=0,67$) [52].

Оксалиплатин является эффективным препаратом для лечения больных с КРР третьей и четвертой стадии заболевания на фоне СЛ. По своей эффективности оксалиплатин сравним с иринотеканом и может являться его альтернативой при планировании лечения. В нашей стране он используется чаще иринотекана – подобный выбор связан с более низким риском токсических осложнений [3]. Исследование препарата, проведенное у пациентов с МСН в опухоли, не показало

снижения его эффективности по сравнению с результатами, которые были получены у больных со спорадическим KPP [101].

Использование комбинации из нескольких препаратов у больных с KPP на фоне СЛ также показало свою эффективность. Добавление иринотекана в стандартные схемы лечения у пациентов с III стадией заболевания и мутацией в системе MMR, привело к повышению общей 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами без мутации в системе репарации ДНК (0,76; 95% ДИ, 0,64-0,88 vs 0,59; 95% ДИ, 0,53-0,64; $p=0,03$).

Безрецидивная выживаемость у больных с МСН в опухоли, получавших лечение по схеме FOLFIRI, оказалась выше, чем у пациентов, получавших 5-фторурацил с лейковорином (0,57; 95% ДИ, 0,42-0,71 vs 0,76; 95% ДИ, 0,64 - 0,88; $p = 0,07$) [20].

Хороший результат показали исследования, посвящённые применению человеческих моноклональных антител, селективно блокирующих взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, у пациентов с СЛ.

В России из данной группы препаратов зарегистрирован Ниволумаб, который блокирует связь между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1-рецептор представляет собой негативный регулятор активности Т-клеток. Соединение PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые могут экспрессироваться клетками опухоли или другими клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2. В исследованиях на мышинных моделях блокирование активности PD-1 приводило к уменьшению роста опухоли [55].

Частота общей ($p=0,05$) и безрецидивной ($p<0,001$) выживаемости была значительно выше у пациентов с МСН в опухоли. Данные результаты демонстрируют целесообразность применения препаратов группы Ниволумаба у пациентов с СЛ [55].

Химиопрофилактика занимает важное место в лечении больных наследственным колоректальным раком. В мультицентровое исследование под названием CAPP2, было включено 937 больных, имеющих мутацию в генах системы репарации ДНК. По результатам исследования было выявлено, что регулярный приём аспирина снижает риск развития КРР (ОШ 0,56, 95 % ДИ, 0,32-0,99, $p=0,05$) [25]. Однако эффективная доза вещества должна быть установлена в исследовании CAPP3, продолжающемся до 2021 года [26].

При анализе данных зарубежной литературы мы столкнулись с тем фактом, что описанные фенотипические и генетические особенности пациентов с СЛ отличаются от показателей, которые были получены нами у пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ. При поиске отечественных публикаций, посвящённых этой проблеме, нами были найдены отдельные источники, в которых содержались лишь единичные наблюдения за данной группой больных.

В связи с тем, что проблема клинических и генетических особенностей пациентов с СЛ изучена недостаточно, на сегодняшний день в Российской Федерации используются клинические рекомендации, основанные на исследовании течения заболевания в североамериканской и европейской популяции больных. При наличии генетических и фенотипических отличий от европейской и североамериканской популяций у пациентов из РФ следование данным рекомендациям может повлечь за собой выбор неверного объёма хирургического лечения, лекарственной терапии, ошибочной тактики диспансерного наблюдения послеоперационных больных с СЛ, а также их родственников-носителей мутированного гена.

Отсутствие отечественных исследований, которые бы описывали истинную клиническую картину пациентов с СЛ, постоянно проживающих на территории РФ, побудило нас к проведению данного обсервационного исследования. Основной целью работы стал поиск отличий в клинической картине пациентов с СЛ от данных, опубликованных ранее нашими иностранными коллегами, и оптимизация их хирургического лечения и мониторинга.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В период с сентября 2014 г. по сентябрь 2017 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ было проведено одноцентровое наблюдательное исследование, целью которого стало улучшение качества диагностики и хирургического лечения пациентов с синдромом Линча в России.

В вышеуказанный период в ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих МЗ РФ у 1130 больных был выявлен рак толстой кишки.

После выявления у пациента колоректального рака больной оценивался на соответствие критериям ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ с целью необходимости проведения генетического исследования на наличие мутации в системе MMR.

Критерии, разработанные в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ [7]:

- КРР у пациента в возрасте до 43 лет
- пациент с опухолью толстой кишки, в семье которого встретились еще два родственника с онкологическими заболеваниями.

Критерии включения в исследование:

- Выявленный рак толстой кишки
- Соответствие критериям ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ

При включении в исследование больной подписывал добровольное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования:

- Отказ пациента от участия в исследовании

- Отказ от выполнения каких-либо диагностических процедур, если при этом отсутствует возможность их замены другими методами в соответствии с протоколом исследования

Критериям соответствовало 110 (9,7%; 110/1130) пациента. У данной группы больных было выполнено исследование образца опухоли на МСН. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) был выявлен у 54 (4,7%; 54/1130) больных. СЛ был обнаружен у 38 (3%; 38/1130) пробандов и 3 их родственников (Рисунок 1).

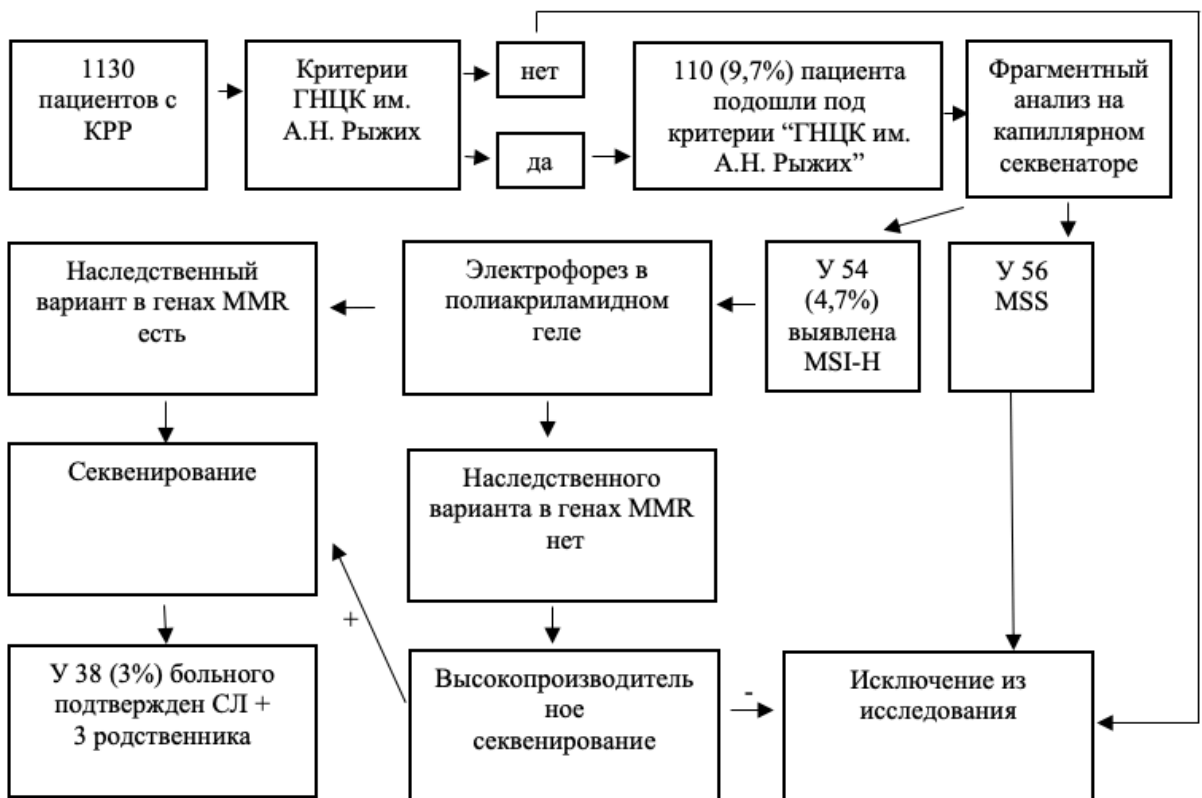


Рисунок 1 – Схема обследования пациента с подозрением на синдром Линча

Таким образом, в исследование был включен 41 пациент с синдромом Линча из 38 семей, диагноз у которого был подтверждён генетически. В этой группе

пациентов было 17 (41%) мужчин и 24 (59%) женщины. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4.

Средний возраст возникновения первичного рака у пациентов с СЛ – 38 (24-52) лет.

Возрастные группы указаны по классификации экспертов ВОЗ. Возраст определяли как молодой (25 – 44 лет), средний (45 – 60 лет), пожилой (61-75 лет) и старческий (76 – 90 лет).

Стадирование опухоли производилось в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция).

2.2 Методы диагностики

2.2.1 Сбор анамнеза и составление генеалогического дерева

При выявлении злокачественной опухоли толстой кишки у пациента выполняли сбор жалоб, физикальный осмотр, собирали анамнез настоящего заболевания. В историю болезни включали:

- данные о начале и последующем течении заболевания у пробанда (лица, с которого начинается составление родословной при генеалогическом анализе);
- информацию о сибсах пробанда (потомках одних родителей, родных братьях и сестрах);
- и в дальнейшем – информацию о родственниках по линии матери и отца больного.

В базу данных вносили паспортную информацию, возраст пациента на момент обращения в клинику и манифестации заболевания, место жительства семьи, место жительства предков.

Для каждой семьи составляли генеалогическое древо (Рисунок 2).

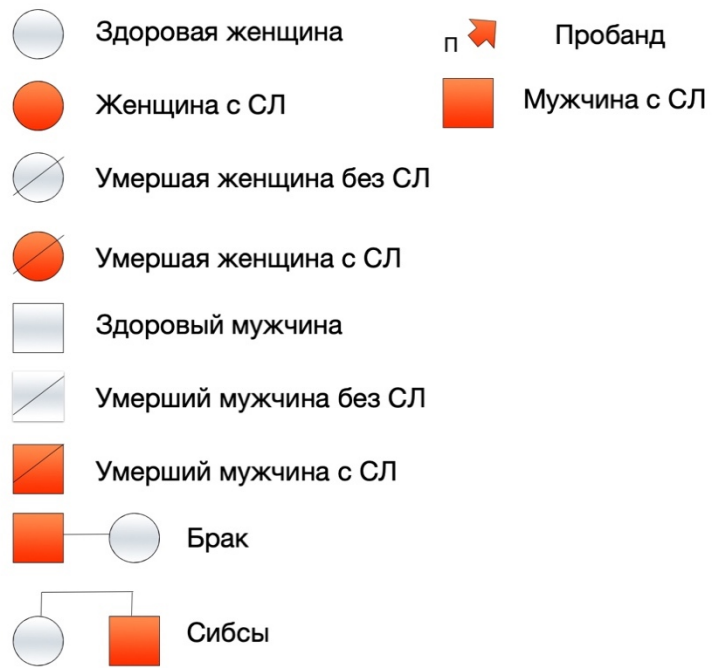


Рисунок 2 – Символы, применяемые для составления родословной

2.2.2 Лабораторные исследования

Лабораторные исследования (заведующая отделом клинико-биохимической лаборатории – А.В. Каменева) включали общий анализ мочи, определение содержания гемоглобина и формулы крови с помощью аппарата KONDEN MEK-7222K (Япония). Тромбоэластограмму, ионограмму, гемостазиограмму выполняли на аппаратах Sysmex CA500 (Япония) и Na/K Analyser Medica Easylyte (США). Также анализировали уровень прямого и непрямого билирубина, альбумина и общего белка, креатинина, аминотрансфераз АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы. При поступлении определяли уровень онкомаркеров РЭА, СА 19-9.

2.2.3 Эндоскопические методы исследования

Своевременное выявление патологических изменений верхних отделов ЖКТ позволило осуществить их лечение и профилактику возможных осложнений (руководитель отдела эндоскопии и эндохирургии - доктор медицинских наук, профессор В.В. Веселов).

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли всем пациентам для исключения синхронных ЗНО и сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ. У всех больных с выявленным эрозивно-язвенным поражением слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки производили биопсию и исследовали наличие *Helicobacter pylori*.

При диагностировании эрозивно-язвенного дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки назначался курс противоязвенной терапии, а при подтверждении наличия *Helicobacter pylori* выполнялась его эрадикация. Через 2 недели после начала терапевтического лечения во всех случаях была выявлена ремиссия заболевания. Вышеуказанная схема позволяла производить хирургическое вмешательство максимально безопасно для больного.

Перед хирургическим вмешательством всем больным проводили эндоскопическое исследование толстой кишки аппаратами Olympus CV-180 и Evis Exera II.

При проведении колоноскопии оценивали слизистую оболочку толстой кишки на всем протяжении, а также терминального отдела подвздошной кишки на протяжении 10-15 см, устанавливали локализацию опухоли и ее визуальные характеристики, степень сужения просвета кишки.

У 9 (22%) из 41 пациента колоноскопия была выполнена только до дистального края опухоли, так как провести аппарат через опухолевый канал в проксимальные отделы толстой кишки не представлялось возможным. У всех больных проводили биопсию из опухоли для патогистологического исследования.

Всего у 5 (12%) больных при колоноскопии были выявлены полипы толстой кишки, наличие которых не повлияло на выбор объёма хирургического вмешательства.

2.2.4 Лучевые методы исследования

Ультразвуковое исследование (руководитель отдела ультразвуковой диагностики – доктор медицинских наук, профессор Л.П. Орлова) выполнялось при помощи приборов Hi Vision Preirus Hitachi и Philips iU 22. УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства было выполнено 6 (14%) пациентам. По результатам диагностики во всех случаях опухоль была визуализирована, определены ее протяжённость и глубина инвазии. В 5 (12%) случаях были обнаружены конкременты желчного пузыря.

На амбулаторном этапе с целью исключения отдаленных метастазов выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратами ультравист 370, омнипак 350 (аппарат Philips Brilliance – 64 СТ (Нидерланды)) (руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии - доктор медицинских наук И.В. Зароднюк).

С целью оценки распространенности ЗНО прямой кишки, состояния регионарных лимфатических узлов выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза без контрастирования на аппарате Philips Achieva 1,5T.

2.2.5 Патоморфологические методы исследования

На амбулаторном этапе с целью предоперационной верификации диагноза при колоноскопии производили биопсию из опухоли (руководитель отдела патоморфологических и иммуногистохимических исследований – кандидат медицинских наук О.А. Майновская).

Фиксацию препарата выполняли в 10% растворе формалина. С помощью микротомы, производился срез. Препарат окрашивали гематоксилином-эозином. Определение степени дифференцировки опухоли являлось обязательным для исследования. При оценке макропрепарата определяли расстояние от края опухоли до дистальной и проксимальной границ резекции, длину удаленной части кишки, протяженность и глубину инвазии опухоли, а также количество лимфатических узлов в брыжейке. Анализ микропрепарата заключался в определении степени дифференцировки опухолевых клеток, глубину инвазии опухоли, наличие метастазов в лимфатические узлы, перивазального и периневрального роста опухоли, наличие опухолевых депозитов в клетчатке.

2.2.6 Молекулярно-генетические методы исследования

Для выявления МСН в образце опухоли выполняли фрагментный анализ (маркеры NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26) на капиллярном секвенаторе ABI Prism 3500 (Thermo Fisher Scientific) [8, 9] (Ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики, врач-лабораторный генетик, д.м.н. А.С. Цуканов). При выявлении микросателлитной нестабильности (2 и более маркеров нестабильны) в образце опухоли проводили исследование по выявлению герминальных мутаций в генах *MLH1* и *MSH2*. Для этого проводили электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) на приборе Sequi-Gen GT Sequencing Cell (BIO RAD, США) [8]. При отличающейся электрофоретической картине фрагментов изучаемых генов пациента от контрольных образцов выполняли секвенирование измененных фрагментов на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries) («Life Technologies», США) согласно протоколу производителя. Образцы ДНК пациентов, в чьих опухолях определялась МСН, но отсутствовали мутации в генах *MLH1* и *MSH2*, изучали с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе Junior 454 («Roche», Швейцария) с последующим подтверждением найденных мутаций на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500.

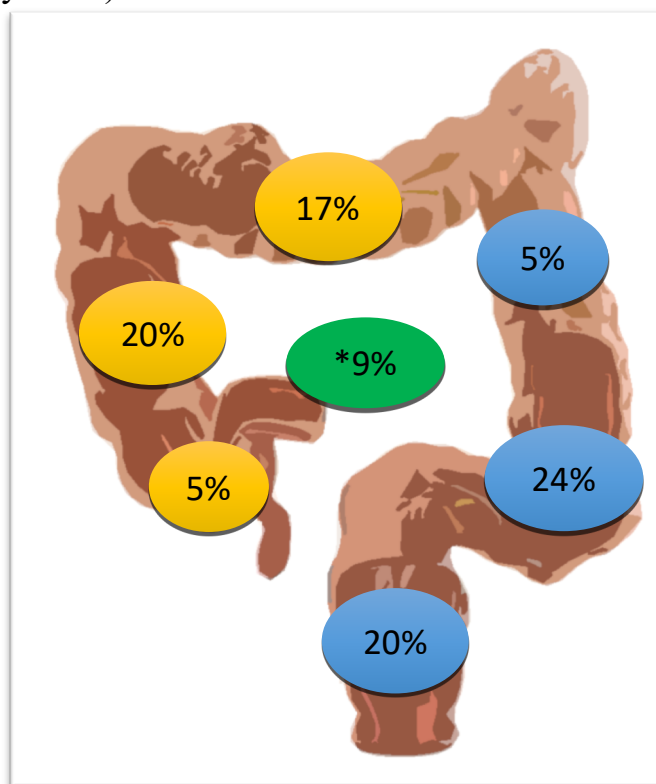
2.2.7 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программы GraphPad Prism 7 for Mac OS. Применяли методы параметрической статистики, в частности t-критерий Стьюдента, данные отображали в виде $M \pm \sigma$. При неправильном распределения данных использовали методы непараметрической статистики, такие как U-критерий Манна-Уитни. Для исследования связи между явлениями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА

3.1.1 Характеристика первичного колоректального рака у больных с синдромом Линча

Наиболее часто колоректальный рак был выявлен в ободочной кишке – 29 (71%) из 41 наблюдений. У 2 (5%) из 41 пациента был обнаружен рак слепой кишки, у 8 (20%) – восходящей ободочной кишки, у 7 (17%) – поперечной ободочной кишки, у 2 (5%) – нисходящей ободочной кишки и у 10 (24%) – сигмовидной кишки. Рак прямой кишки был диагностирован у 8 (20%) из 41 пациентов. В 4 (9%) из 41 случаях у пациентов возник первично-множественный синхронный рак толстой кишки (Рисунок 3).



**9% – первично-множественный синхронный рак толстой кишки*

Рисунок 3– Локализация первичного рака толстой кишки у пациентов с СЛ

Наиболее часто нами была диагностирована опухоль, значительно прорастающая стенку толстой кишки. Так, степень прорастания опухоли толстой кишки Tis выявлена лишь в 1 (2%), T1 – так же в 1 (2%), T2 – в 7 (17%), T3 – в 13 (32%), T4a - в 19 (47%) из 41 наблюдения (Рисунок 4).

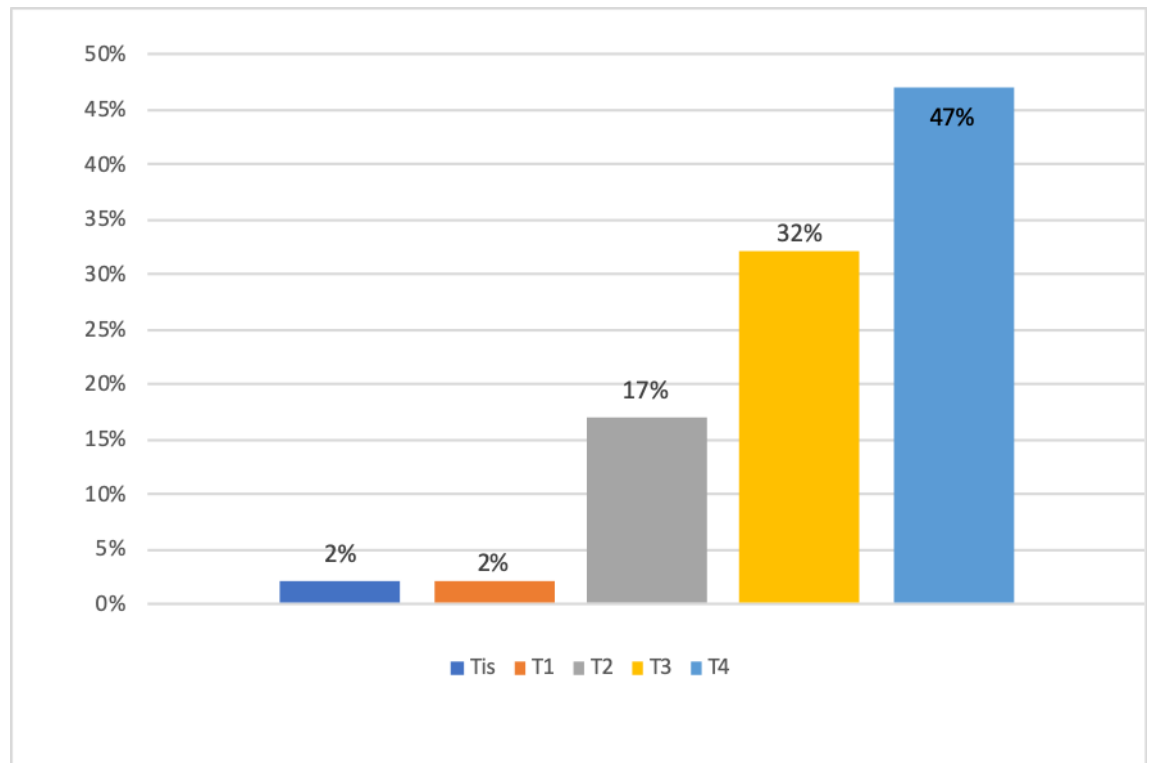


Рисунок 4 – Степень прорастания стенки толстой кишки опухолью у российских пациентов с СЛ

Поражение регионарных лимфатических узлов, характеризующееся индексом N1a, при первичном колоректальном раке обнаружено в 7 (17%) случаях, а N2a – в 3 (7%) из 41 наблюдения. У остальных 31 (76%) пациентов поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено.

Отдаленные метастазы в печень при первичном раке толстой кишки обнаружены в 3 (7%) случаях из 41.

В 2 (5%) наблюдениях опухоль соответствовала высокодифференцированной (G1), в 16 (39%) – умеренно дифференцированной (G2), в 22 (54%) – низкодифференцированной аденокарциноме (G3) и в 1 (2%) случае был обнаружен недифференцированный рак (G4) (Рисунок 5).

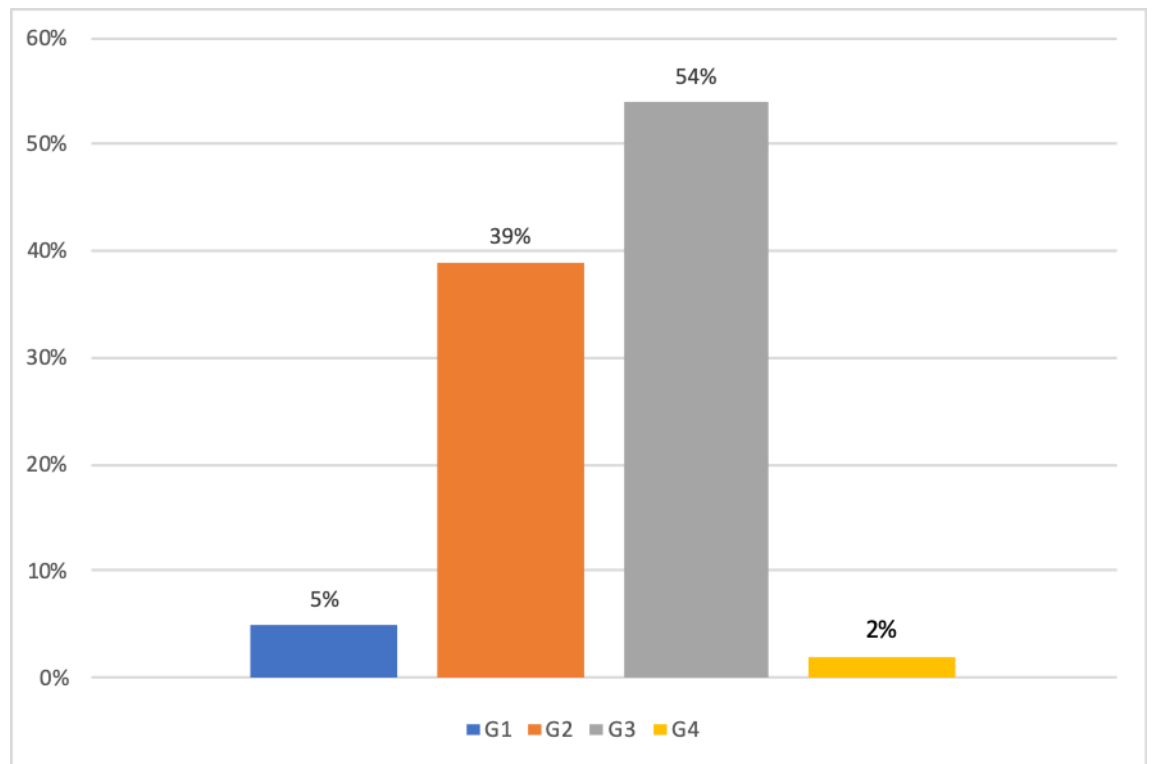


Рисунок 5 – Степень дифференцировки первичного рака толстой кишки у больных с СЛ

3.1.2 Характеристика метахронного колоректального рака у больных с синдромом Линча

Метахронный рак толстой кишки после первой операции развился у 16 (39%) из 41 пациентов.

Средний возраст возникновения метахронного рака у больных с СЛ составил 51 (33-77) год.

В 13 (81%) из 16 наблюдений метахронная опухоль локализовалась в оставшейся части ободочной кишки, а в 3 (19%) случаях – в прямой кишке.

Степень прорастания метахронной опухоли толстой кишки T2 обнаружена в 6 (38%), T3 – в 7 (44%), T4a – в 3 (18%) из 16 наблюдений.

Поражение лимфатических узлов N1 выявлено у 3 (18%), N2a – у 2 (7%) из 16 пациентов.

Отдаленных метастазов у больных с метахронным раком ободочной кишки выявлено не было.

В 5 (32%) наблюдениях метахронная опухоль толстой кишки соответствовала умеренно дифференцированной (G2), в 10 (62%) – низкодифференцированной (G3), в 1 (6%) – недифференцированной аденокарциноме (G4).

3.2 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Линча

Мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2* были диагностированы у 41 больного из 38 семей (Таблица 1).

Таблица 1 – Мутации в генах системы репарации ДНК

№ семьи	мутация	ген
1	p.T117M	<i>MLH1</i>
2	c.1896+1G>C	<i>MLH1</i>
3	p.R100X	<i>MLH1</i>
4	p.R100P	<i>MLH1</i>
5	c.1852_1854del3	<i>MLH1</i>
6	c.2073_2074delAT	<i>MLH1</i>
7	p.C680R	<i>MLH1</i>
8	p.Q409X	<i>MLH1</i>
9	c.1852_1854del3	<i>MLH1</i>
10	p.Q197RfsX8	<i>MLH1</i>
11	c.1852_1854del3	<i>MLH1</i>
12	c.546-2A>G	<i>MLH1</i>
13	p.L507FfsX8	<i>MLH1</i>
14	c.445dupC	<i>MLH1</i>
15	c.1852_1854del3	<i>MLH1</i>
16	c.947delT	<i>MLH1</i>
17	c.1921_1922insC	<i>MLH1</i>
18	c.2T>G	<i>MLH1</i>
19	c.306+5G>A	<i>MLH1</i>
20	p.K392X	<i>MSH2</i>
21	p.Y656X	<i>MSH2</i>
22	p.Y656X	<i>MSH2</i>
23	c.345_348del4	<i>MSH2</i>
24	c.942+3A>T	<i>MSH2</i>
25	c.942+3A>T	<i>MSH2</i>
26	p.T803NfsX5	<i>MSH2</i>
27	p.P696S	<i>MSH2</i>
28	p.L330P	<i>MSH2</i>
29	c.571_573delCTC	<i>MSH2</i>
30	p.K430X	<i>MSH2</i>

31	p.L330P	<i>MSH2</i>
32	c.388_389delCA	<i>MSH2</i>
33	c.1386+1G>T	<i>MSH2</i>
34	c.1379_1477ins99	<i>MSH2</i>
35	p.I745N	<i>MSH6</i>
36	p.E1193X	<i>MSH6</i>
37	p.R277X	<i>PMS1</i>
38	c.1144+1G>A	<i>PMS2</i>

У 19 (50%) из 38 семей мутация системы MMR выявлена в гене *MLH1*, в гене *MSH2* – у 15 (38%), в *MSH6* – у 2 (6%), в гене *PMS1* – в 1 (3%) и в гене *PMS2* – также в 1 (3%) наблюдении (Рисунок 6).

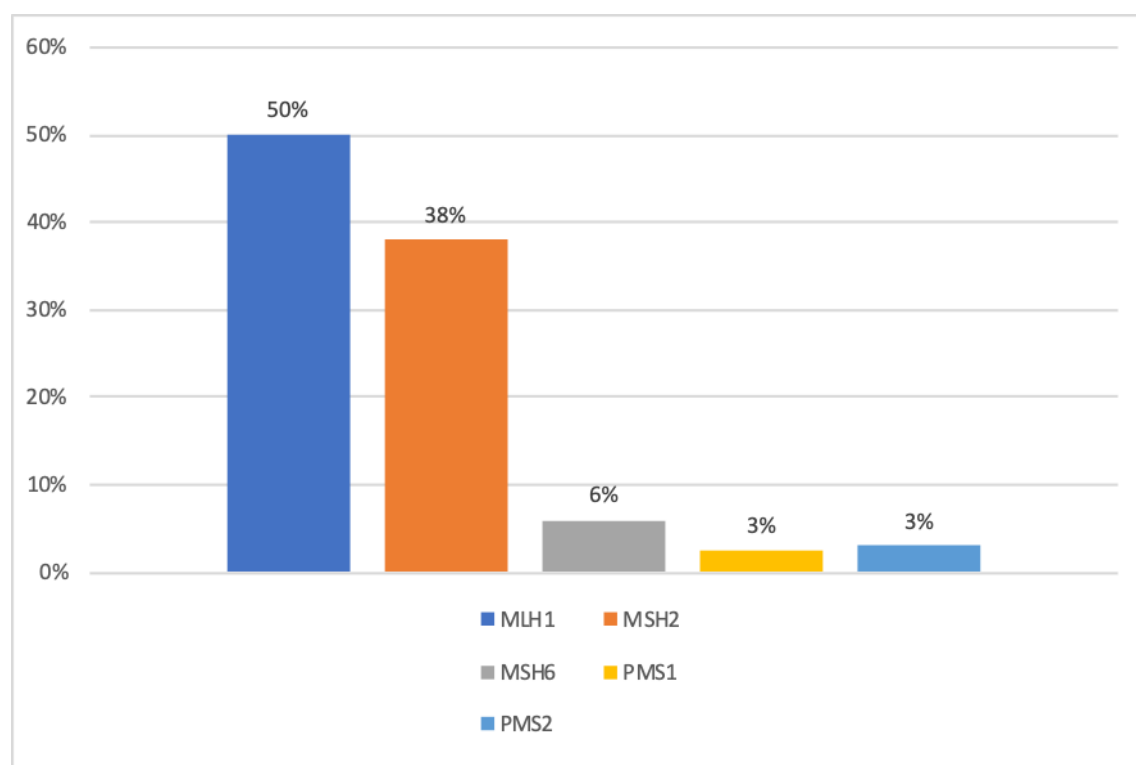


Рисунок 6 – Частота мутации генов системы MMR у российских пациентов с СЛ

Таким образом, наследственные мутации были выявлены в генах *MLH1* и *MSH2* в 88% случаев. По данным литературы в европейской популяции частота патологии в этих двух генах у больных с СЛ так же составляет около 90%, но у большинства европейцев чаще встречаются мутации в гене *MSH2* [41, 74].

Нами было выявлено 4 мутации сайта сплайсинга, 3 инсерции, 6 делеций, 2 нонсенс-мутации и 4 миссенс-мутации в гене *MLH1*.

Необходимо отметить, что мутации с.947delT и с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C не встретились в базах данных “InSiGHT” и “Human Gene Mutation Database” [9].

В гене *MSH2* было выявлено 15 наследственных мутаций: 3 делеции, 3 миссенс-мутации, 4 нонсенс-мутаций, 3 мутации сайта сплайсинга и 2 вставки.

Вариант с.1174A>T (p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX5), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P) также были описаны впервые [9]. Частота ранее не описанных мутаций составила 4 (27%) случая из 15.

В гене *MSH6* выявлено 2 мутации, из которых нонсенс-мутация с.3577G>T (p.E1193X) описана впервые, а миссенс-мутация была известна ранее [9, 22].

В гене *PMS2* была обнаружена одна наследственная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Этот герминальный вариант также не встретился в базах данных “INSIGHT” и “Human Gene Mutation Database” [9].

В гене *PMS1* обнаружена истинно патогенная, ранее не описанная мутация с.829C>T (p.R277X), ведущая к синтезу укороченного белка [9].

Учитывая полученные данные, следует начинать исследование системы MMR у пациентов с подозрением на СЛ с гена *MLH1*.

3.3 Спектр злокачественных новообразований в семьях пациентов с синдромом Линча

Из 41 пациента с генетически подтверждённым синдромом Линча, включенных в исследование, у 31 (76%) имелись родственники, у которых были ранее диагностированы злокачественные новообразования.

У 10 (14%) пациентов семейный анамнез был не отягощён. Стоит отметить, что при обследовании у 3 (30%) из 10 пациентов обнаружены родственники - носители синдрома Линча. Указанные носители синдрома были старше 45 лет и никогда не подвергались хирургическим вмешательствам. При обследовании у них не было выявлено клинических проявлений заболевания.

Первичный рак правой половины толстой кишки был выявлен в 16 (42%) из 41 случаях, а рак левой половины ободочной и прямой кишок – в 21 (49%) наблюдениях. У 4 (9%) больных возник первично-множественный рак толстой кишки.

Мутация системы репарации ДНК в гене *MLH1* была обнаружена у 22 пациентов. При анализе локализации ЗНО у данной группы больных первый рак в слепой кишке был выявлен в 1 (4%) из 22 наблюдений, в восходящей ободочной – в 6 (28%), в поперечной ободочной – в 4 (18%), в нисходящей ободочной кишке – в 1 (4%), сигмовидной – в 5 (23%) и в прямой кишке – у 3 (14%) больных.

В 2 (9%) случаях у пациентов возник первично-множественный синхронный рак толстой кишки.

В группе больных из 22 пациентов, у которых выявлена мутация в гене *MLH1*, при сборе семейного анамнеза было выявлено 68 (80%) из 85 случаев КРР, 10 (12%) – рака желудка, 3 (4%) – рака тела матки, 2 (2%) – рака молочной железы, 2 (2%) – опухоли головного мозга.

Заболевания в 2 семьях, в которых были диагностированы опухоли головного мозга, нами были отнесены к варианту синдрома Линча – синдрому Тюрко.

У пробандов этих семей обнаружены герминальные мутации, различающиеся по типу и локализации в первичной структуре ДНК гена *MLH1*: нонсенс-мутация с.298C>Т (р.R100X) и делеция с.1852_1854del3 (р.Lys618del).

Для одной из этих семей характерно то, что значительное количество родственников погибли в возрасте до 50 лет от первичного злокачественного новообразования, что встречается крайне редко, поскольку при СЛ прогноз течения болезни достаточно благоприятный (Рисунок 7).

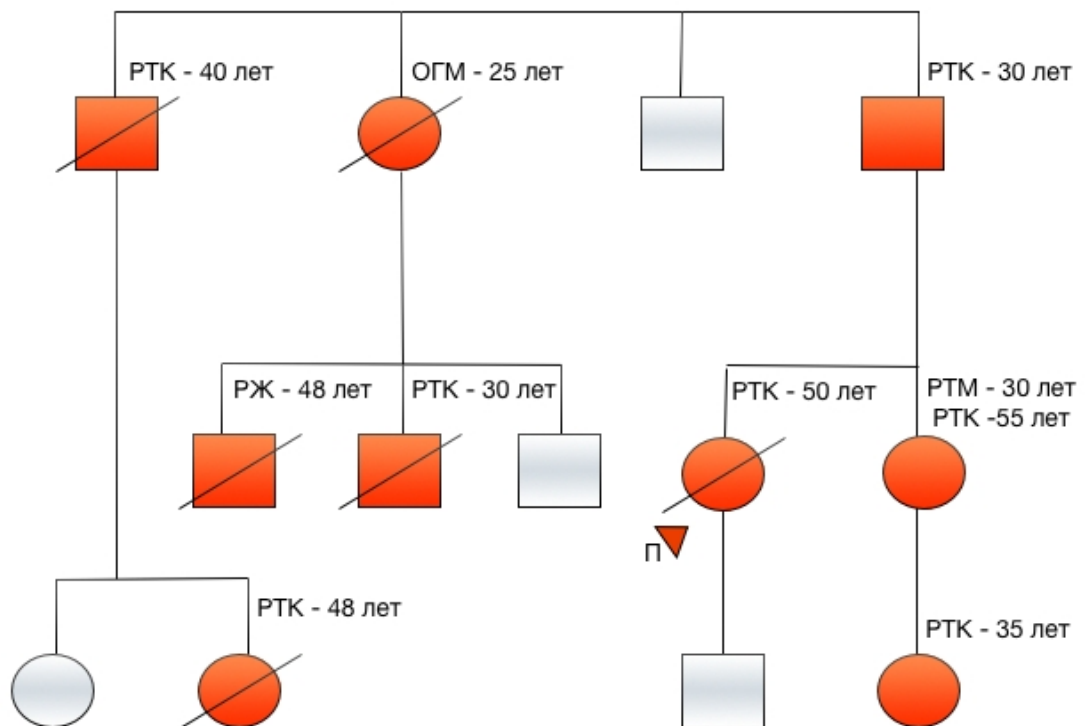


Рисунок – 7. Родословная семьи с синдромом Тюрко. Мутация с.298C>Т(р.R100X) в гене *MLH1*

У пробанда и ее родной сестры, которой в возрасте 30 лет выполнили экстирпацию матки по поводу рака, была выявлена мутация р.R100X. При проведении контрольной колоноскопии в правых отделах ободочной кишки был выявлен рак (рТ4N0M0). Пациентке выполнена колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

При обследовании родственников наследственная мутация p.R100X была выявлена у племянницы пробанда. При выполнении колоноскопии была диагностирована опухоль в правых отделах толстой кишки. По данным гистологического исследования биоптата опухоли была обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Больной также выполнена колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

Пациентки проходят ежегодную диспансеризацию, направленную на выявление возможных ЗНО, при этом обе чувствуют себя удовлетворительно.

Пример данной семьи наглядно демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования у родственников больных СЛ с целью дальнейшего пожизненного клинического наблюдения за носителями герминальной мутации.

Среди пациентов, включенных в исследование, мутация в гене *MSH2* была выявлена в 15 (36%) из 41 случая.

Рак слепой кишки диагностирован у 1 (6%) из 15 пациентов, восходящей – в 1 (6%), поперечной ободочной – в 2 (13%), нисходящей – в 1 (6%), сигмовидной – в 4 (28%) и прямой кишке – в 4 (28%) наблюдениях. В 2 (13%) случаях был выявлен первично-множественный синхронный КРР.

У пациентов и их родственников с мутацией в гене *MSH2* встретилось 44 (68%) случая колоректального рака из 65, у 8 (12%) больных выявлен рак тела матки, у 2 (4%) – рак желудка, у 3 (6%) – рак мочеочника, у 2 (4%) – рак мочевого пузыря, по одному случаю рака предстательной железы, кожи, молочной железы, яичников, почки и поджелудочной железы, что составило по 1% в каждой из локализаций.

При анализе локализации ЗНО обращает на себя внимание тот факт, что второе место по частоте встречаемости у больных и их родственников с мутацией в гене *MSH2*, после рака толстой кишки, занимает рак тела матки. ЗНО указанной локализации развился у 8 пациентов из 15 семей.

Важно отметить частое возникновение рака органов мочевыделительной системы у пациентов с мутациями в гене *MSH2*: 1 случай рака почки, 3 – рака

мочеточника, 2 – мочевого пузыря, что отличается от частоты поражения органов мочевыделительной системы в семьях с наследственными мутациями гена *MLH1*.

На четвертом месте по частоте встречаемости – рак желудка, однако достоверных различий с группой, в которой были обнаружены наследственные мутации в гене *MLH1* не выявлено ($p>0,05$).

Также у пациентов были обнаружены случаи рака предстательной и поджелудочной желез, яичников. Однако, в данном случае статистически значимых различий с группой, имеющих мутацию в гене *MLH1* не обнаружено ($p>0,05$).

Достоверной корреляции между видом наследственной мутации и ее локализацией в нуклеотидной последовательности гена *MSH2* и локализацией ЗНО не выявлено ($p>0,05$).

У больных с наследственной мутацией в гене *MSH6* семейный анамнез был не отягощен, а молекулярно-генетическое исследование у них было проведено из-за раннего развития КРР (33 и 41 год).

Незначительное количество больных с наследственной мутацией в гене *MSH6*, а также отсутствие в их семье пациентов с онкологическим анамнезом не позволяет определить какие-либо генетико-фенотипические корреляции относительно герминальных мутаций в данном гене.

Мутация с.1144+1G>A в гене *PMS2* выявлена у одной пациентки. В анамнезе у больной были ЗНО матки, молочной железы, толстой кишки, а в семье были случаи КРР и желудка. Стоит отметить, что мутация в этом же участке гена *PMS2* с.1144+2T>A была описана ранее в семье, в которой были диагностированы только случаи КРР. Другая мутация с.1144+2T>G встретилась в семье, где были только случаи рака молочной железы и яичников [11, 27].

В гене *PMS1* была выявлена мутация p.R277X у одной пациентки. Помимо 2 случаев КРР, у больной в анамнезе был выявлен рак щитовидной железы, который до этого не был обнаружен ни у одного пациента, имеющего мутацию в системе MRR.

Таким образом, в семейном анамнезе больных с СЛ встретился 162 случай злокачественных новообразований. Наиболее часто был выявлен КРР – 120 (75%) наблюдений. Рак желудка находился на втором месте – 13 (8%) случаев. Далее по частоте встречаемости следовали рак тела матки – 12 (7%), органов мочевыделительной системы – 6 (3,5%), молочной железы – 4 (3%) случая. Опухоль головного мозга (ОГМ) диагностирована у 2 (1%) больных, другой локализации – у 5 (2,5%) пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Локализация злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Линча

Ген	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS2</i>	Общее количество
Локализация	85 случаев ЗНО в семье	65 случаев ЗНО в семьях	2 случая ЗНО в семьях	4 случая ЗНО в семьях	6 случаев ЗНО в семьях	162 случая ЗНО в семьях
Толстая кишка	68 (80%)	44(68%)	2 (100%)	3 (75%)	3 (52%)	120 (75%)
Желудок	10 (12%)	2 (4%)	-	-	1 (16%)	13 (8%)
Матка	3 (4%)	8 (12%)	-	-	1 (16%)	12 (7%)
Яичник	-	1 (1%)	-	-	-	1 (0.5%)
Мочеточник	-	3 (6%)	-	-	-	3 (2%)
Мочевой пузырь	-	2 (4%)	-	-	-	2 (1%)
Почка	-	1 (1%)	-	-	-	1 (0.5%)
Предстательная железа	-	1 (1%)	-	-	-	1 (0.5%)
Поджелудочная железа	-	1 (1%)	-	-	-	1 (0.5%)
Кожа	-	1 (1%)	-	-	-	1 (0.5%)

Молочная железа	2 (2%)	1 (1%)	-	-	1 (16%)	4 (3%)
Головной мозг	2 (2%)	-	-	-	-	2 (1%)
Щитовидная железа	-	-	-	1 (25%)	-	1 (0.5%)

Чрезвычайно важно отметить, что рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1*, так и у больных с мутациями в гене *MSH2*. В то время как опухоли тела матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2*. Рак органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2*, а рак щитовидной железы – у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

Рак желудка выявлен в 9 (29%) из 31 семьи с отягощенным онкологическим анамнезом. В то же время, согласно данным литературы, указанная патология в США занимает лишь шестое место по частоте возникновения при СЛ [37].

ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ И АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА

4.1 Характеристика хирургических вмешательств у пациентов с синдромом Линча

4.1.1 Хирургические вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча

При выборе объема обследования и хирургического вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки мы руководствовались рекомендациями “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer”, так как они были подкреплены самой большой доказательной базой [37].

С пациентами обсуждали вопрос выбора субтотальной колэктомии с формированием илеоректального анастомоза как наиболее оправданной с онкологической точки зрения. Данная операция, согласно исследованиям, значительно снижает риск возникновения метакронного рака толстой кишки [72].

По поводу КРР, в рамках исследования, был оперирован 41 пациент с СЛ.

У 4 (9%) из 41 больного с СЛ был выявлен первично-множественный синхронный рак толстой кишки, и им выполнена субтотальная колэктомия/колпроктэктомия. Данные по этим пациентам в исследовании были проанализированы отдельно, так как объем операции был продиктован локализацией онкологического процесса, и вопроса о выборе объема хирургического вмешательства не стояло.

У 33 (80%) из 41 пациентов была произведена сегментарная резекция толстой кишки. Данный объем хирургического вмешательства был вызван отказом больных от выполнения субтотальной колэктомии/колпроктэктомии. Мотивацией к выбору данного решения служила возможная потеря рабочего места и изменение социального статуса.

Колэктомия была выполнена у 4 (9%) из 41 больного. Выбор данного оперативного вмешательства был обусловлен отягощенным семейным анамнезом, генетически подтвержденным синдромом Линча и согласием пациента на расширенный объем операции с целью профилактики метакронного КРР.

Таким образом, по поводу рака правой половины толстой кишки было выполнено 11 правосторонних гемиколэктомий (ПГКЭ), 3 субтотальных колэктомии (КЭ), 1 резекция поперечной ободочной кишки, 1 симптоматическая илеостомия. По поводу рака левой половины ободочной кишки была выполнена 1 операция Гартмана, 1 субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, 4 резекции сигмовидной кишки, 7 левосторонних гемиколэктомий (ЛГКЭ). По поводу рака прямой кишки была выполнена 1 брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ), 1 брюшно-анальная резекция (БАР) и 6 низких передних резекций прямой кишки (НПР). По поводу первично-множественного синхронного рака толстой кишки было выполнено 3 колпроктэктомии (КПЭ) и 1 колэктомия с формированием илеоректального анастомоза (Таблица 3).

Таблица 3 – Хирургические вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча

Локализация	Правые отделы ободочной кишки	Левые отделы ободочной кишки	Прямая кишка	Первично-множественное поражение толстой кишки
Операция	16 (39%) из 41	13 (32%) из 41	8 (20%) из 41	4 (9%) из 41
ПГКЭ	11	-	-	-
ЛГКЭ	-	7	-	-
КЭ	3	1	-	1
Резекция поперечной ободочной кишки	1	-	-	-
Резекция сигмовидной кишки	-	4	-	-
Операция Гартмана	-	1	-	-
НПР	-	-	6	-
БАР	-	-	1	-
БПЭ	-	-	1	-
КПЭ	-	-	1	3
Симптоматическая илеостомия	1	-	-	-

Медиана наблюдения составила 36 (6-36) месяцев. Был зафиксирован 1 летальный исход, вызванный генерализацией онкологического процесса.

Метахронный рак толстой кишки возник в 34% случаев на протяжении первых 5 лет после хирургического вмешательства.

По экстренным показаниям было выполнено 9 (27%) из 33 резекций толстой кишки.

Тяжелое состояние пациентов и необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве заставили нас выполнить резекцию толстой кишки без анализа образца опухоли на наличие МСН. В таких случаях генетическое исследование было проведено в послеоперационном периоде.

В 24 (73%) из 33 случаев выбор сегментарной резекции ободочной кишки был обоснован отказом пациентов от расширенного объема операции.

При лечении больных с КРР с подозрением на СЛ перед нами встала задача выбора объема хирургического вмешательства в случае отказа пациента от выполнения рекомендуемой нами субтотальной колэктомии/колпроктэктомии или необходимости экстренного вмешательства, при котором не было возможности лабораторно подтвердить диагноз СЛ. Нижеприведенные клинические примеры демонстрируют выбранную нами тактику лечения при локализации КРР в правых и левых отделах ободочной кишки, прямой кишке.

Примером отказа от расширенного объема операции может служить история больной Р., 43 лет. Пациентка обратилась в поликлинику ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ с жалобами на тяжесть в животе, общее недомогание.

Анамнез жизни у нее был не отягощён. Больная перенесла простудные заболевания, детские инфекции. Хирургических вмешательств в анамнезе не было.

При изучении семейного анамнеза выяснилось, что отцу пациентки выполнили операцию по поводу рака ободочной кишки в возрасте 47 лет.

При осмотре состояние пациентки было удовлетворительным. Кожный покров и слизистые – обычного цвета и влажности. Живот был не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах.

В анализах крови отмечалась анемия средней степени тяжести, уровень гемоглобина крови составлял 79 г/л. Остальные показатели крови и онкомаркеры РЭА, СА 19-9 были в пределах нормальных значений.

Больной была выполнена гастроскопия, при которой не обнаружили патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

При колоноскопии была выявлена латерально-стелющаяся опухоль восходящей ободочной кишки с эндоскопическими признаками малигнизации. Эндоскопическому удалению опухоль не подлежала. Была выполнена биопсия.

По данным патогистологического исследования биоптата опухоли выявлены поверхностные фрагменты тубуло-ворсинчатой аденомы толстой кишки с умеренной и тяжёлой дисплазией эпителия.

Данная пациентка соответствовала критериям ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ для больных, которым необходимо проведение генетического обследования.

К сожалению, материал биопсии не подходил для проведения анализа статуса МСН, поэтому больной было выполнено исследование генов системы репарации ДНК. В результате генетического обследования была обнаружена мутация с.947delT в гене *MLH1* и подтверждён диагноз синдрома Линча.

При КТ в области восходящего отдела ободочной кишки было выявлено полуциркулярное образование размерами до 4,0 см в диаметре. Прилежащая клетчатка в области основания опухоли была неровная, местами инфильтрирована. В данной зоне определялись лимфатические узлы до 0,7 см в диаметре.

Пациентке были разъяснены все особенности заболевания и возможные последствия отказа от расширенного объёма хирургического вмешательства. Однако от предложенной субтотальной колэктомии она отказалась.

В декабре 2016 года больной была выполнена лапароскопически-ассистированная правосторонняя гемиколэктомия.

По данным патоморфологического исследования удалённого препарата опухоль была представлена высокодифференцированной аденокарциномой со слизееобразованием на фоне тубуло-виллезной аденомы с участками умеренной и тяжёлой дисплазии эпителия. Опухоль прорастала стенку слепой кишки и вращалась в клетчатку брыжейки, распространялась на Баугиниеву заслонку с началом инвазии в стенку подвздошной кишки, прорастанием ее мышечного и подслизистого слоев. В 47 лимфатических узлах клетчатки брыжейки метастазов не обнаружено (Рисунок 8).

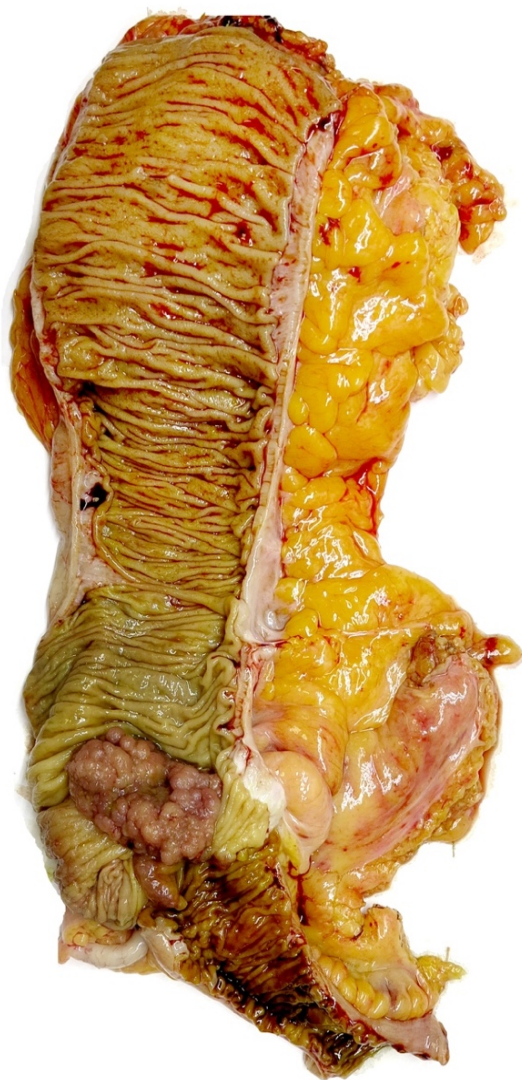


Рисунок 8 – Фотография удаленного препарата ободочной кишки пациентки Р. с мутацией с.947delТ в гене *MLH1*

Пациентка наблюдается амбулаторно и обследуется согласно разработанному в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ плану. За 8 месяцев наблюдения не получено данных о прогрессировании заболевания.

В качестве примера хирургического лечения рака левой половины толстой кишки на фоне СЛ рассмотрим историю болезни пациентки П., 36 лет. Больная обратилась в поликлинику ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ в марте 2016 года с жалобами на боль в левой подвздошной области.

Анамнез жизни у нее был не отягощён: больная перенесла простудные заболевания, детские инфекции. Хирургических вмешательств в анамнезе не было.

Наследственный анамнез у пациентки был отягощён – в семье встречались случаи рака толстой кишки. О точной локализации опухоли информации не было.

В анализах крови патологических изменений не отмечалось. Онкомаркеры РЭА, СА 19-9 также были в норме.

Пациентке была выполнена ЭГДС, при которой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявлено.

При проведении колоноскопии исследование выполнено до дистальной трети сигмовидной кишки, где на 25 см от края ануса имелась опухоль, охватывающая все стенки кишки и стенозирующая ее просвет до 0,6 см. Опухоль была неправильной формы, плотной консистенции. Была выполнена ее биопсия.

По данным гистологического исследования биоптата выявлены фрагменты аденокарциномы.

Пациентка соответствовала критериям ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ для больных, которым необходимо проведение генетического обследования.

Образец опухоли больной был отправлен на исследование статуса МСН, по результату которого МСН выявлена по 5 маркерам (MSI-H). У больной была взята кровь для исследования системы репарации ДНК. По данным генетического исследования обнаружена мутация с.445dupС в гене *MLH1*, тем самым подтвержден диагноз синдрома Линча.

Пациентке были разъяснены все нюансы заболевания и возможные последствия отказа от расширенного объёма хирургического вмешательства. Однако, она отказалась от субтотальной колэктомии, мотивируя своё решение боязнью потери рабочего места и возможности работы по специальности.

В марте 2016 года больной выполнена лапароскопически-ассистированная левосторонняя гемиколэктомия.

По данным патогистологического исследования удалённого препарата выявлена высокодифференцированная аденокарцинома с очагами внеклеточного слизиобразования, некрозом, инвазией в брыжейку и большой сальник. Отмечалось выраженное перифокальное воспаление с абсцедированием, лимфоваскулярной и

экстрамуральной венозной инвазией. В 3 из 31 лимфоузла брыжейки выявлены метастазы рака (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Фотография удаленного препарата ободочной кишки пациентки П. с мутацией с.445dupC в гене *MLH1*

Учитывая распространенность и строение опухоли, больной была назначена химиотерапия по схеме FOLFOX.

Пациентка наблюдается амбулаторно в поликлинике Центра и проходит плановое обследование. За 17 месяцев наблюдения возврата заболевания не обнаружено.

В 9 случаях операция выполнялась по экстренным показаниям и генетическое исследование проводилось в послеоперационном периоде.

Примером, иллюстрирующим данную ситуацию, может послужить история болезни пациентки С., 29 лет.

При осмотре больная предъявляла жалобы на боль в животе, вздутие, похудение на 15 кг за последние 6 месяцев, слабость, утомляемость.

Из анамнеза жизни стало известно, что пациентка перенесла простудные заболевания, детские инфекции, также в детстве была выполнена аппендэктомия по поводу острого аппендицита. В возрасте 24 лет был диагностирован хронический гепатит С.

Наследственный анамнез больной был отягощён – отец оперирован по поводу рака прямой кишки в возрасте 42 лет.

При осмотре состояние ее было расценено как средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые были бледно-розового цвета. Дыхание везикулярное, хрипов не было. Живот при осмотре был вздут, незначительно болезненный в левой подвздошной области. Симптомов раздражения брюшины не было. Стул у больной стимулировали употреблением вазелинового масла. Газы отходили.

В анализах крови отмечалась выраженная анемия. Уровень гемоглобина был 57 г/л. Уровень альбумина составлял 23 г/л.

Пациентке была выполнена колоноскопия, по данным которой аппарат проведён на 35 см от края ануса, где визуализирована контактно ранимая опухоль красного цвета, остаточный просвет достигал 0,4 см в диаметре. Была выполнена биопсия опухоли.

По данным гистологического исследования биопсии были выявлены фрагменты опухолевой ткани, имеющей строение низкодифференцированной аденокарциномы.

Пациентке выполнена компьютерная томография, при которой в проксимальной трети сигмовидной кишки определялась циркулярная опухоль протяжённостью до 8,3 см. На этом участке кишка была деформирована.

Учитывая клиническую картину нарушения кишечной проходимости, на консилиуме было принято решение о выполнении операции по срочным показаниям.

Выполнена резекция левых отделов ободочной кишки по типу операции Гартмана, формирование одноствольной забрюшинной десцендостомы.

По результатам патогистологического исследования удалённого препарата была обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с крупными участками недифференцированного рака солидного строения с очагами некроза, изъязвлением, прорастанием стенки кишки, с врастанием в серозную оболочку, брыжейку с вовлечением брюшины, множественными опухолевыми эмболами в сосудах. В 23 из 56 исследованных лимфатических узлах брыжейки толстой кишки и 2 из 3 парааортальных лимфатических узлах выявлены метастазы недифференцированного рака (Рисунок 10).

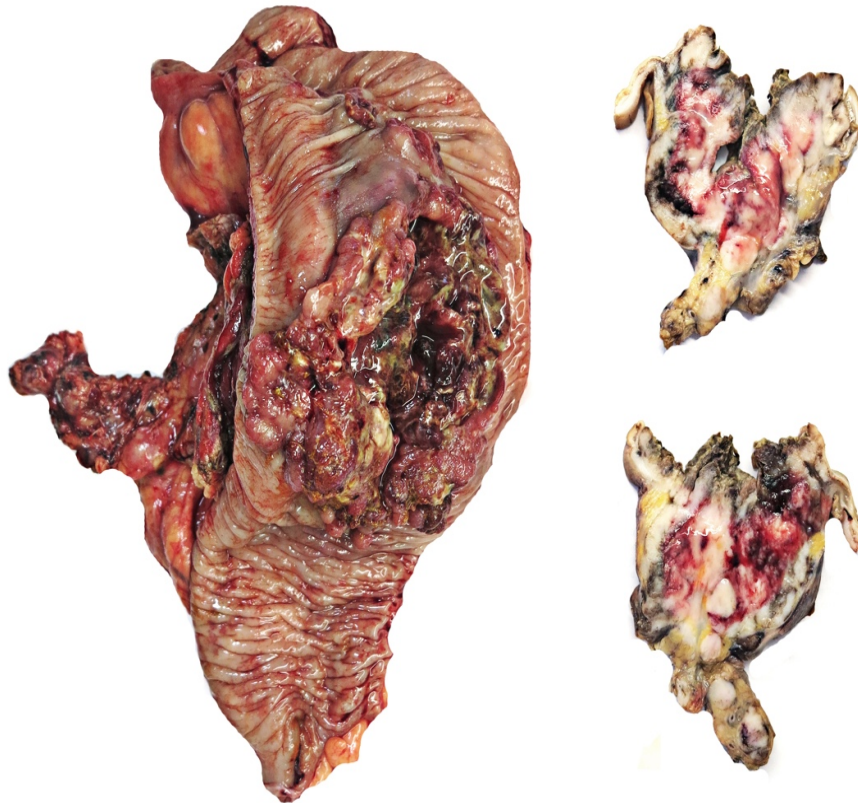


Рисунок 10 – Фотография удаленного препарата ободочной кишки пациентки С. с мутацией с.571_573delCTC в гене *MSH2*

Биоптат опухоли до проведения оперативного лечения был направлен в генетическую лабораторию для оценки статуса МСН. После выполнения операции был получен результат исследования – нестабильность по 5 маркерам (MSI-H).

Больная подходила под критерии ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ для генетического исследования, и в дальнейшем у пациентки была обнаружена мутация с.571_573delCTC в гене *MSH2*.

Учитывая характер и степень распространённости опухоли больной, в послеоперационном периоде была назначена химиотерапия по схеме FOLFOX.

Пациентка наблюдается амбулаторно в поликлинике Центра и проходит плановое обследование. Данных за прогрессирование заболевания на протяжении 18 месяцев не выявлено.

Пациентам с первичным колоректальным раком на фоне СЛ в 4 случаях была выполнена колэктомия. Период наблюдения за этими пациентами не превышает 36 месяцев, за время наблюдения данных за прогрессирование заболевания не обнаружено.

В качестве примера можно привести историю болезни пациентки С., 40 лет, которая обратилась в поликлинику в феврале 2013 года.

Больная предъявляла жалобы на дискомфорт в области живота после еды, общую слабость и похудение на 5 кг за последний месяц.

Анамнез жизни у пациентки был не отягощён: больная перенесла простудные заболевания, детские инфекции. Хирургических вмешательств в анамнезе не было.

Изучение семейного анамнеза показало, что у матери и родственников по материнской линии был рак толстой кишки в возрасте до 45 лет, однако подробностей заболевания больная не знала.

При первичном осмотре состояние было удовлетворительным. Кожный покров и слизистые обычного цвета и влажности. Живот был не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. В подреберной области справа пальпировалось плотное, несмещаемое образование.

В анализах крови была отмечена анемия средней степени тяжести, уровень гемоглобина крови составлял 82 г/л. Остальные показатели крови и онкомаркеры РЭА, СА 19-9 были в норме.

Пациентке провели гастродуоденоскопию, при которой не было выявлено патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

При колоноскопии в проксимальном отделе поперечной ободочной кишки была выявлена опухоль стелющегося характера, протяжённостью до 3,5 см в диаметре, занимающая 2/3 окружности кишечной стенки. Была выполнена биопсия.

По данным патогистологического исследования биопсийного материала выявлена низкодифференцированная аденокарцинома.

Данная пациентка полностью подходила под критерии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ для больных, которым необходимо проведение генетического исследования для подтверждения СЛ. Согласно плану обследования пациентов с подозрением на СЛ, биоптат опухоли больной был исследован на его наличие, в результате чего МСН выявлена по 5 маркерам (MSI-H).

У больной была взята кровь и отправлена на исследование системы репарации ДНК. По данным генетического анализа была обнаружена мутация с.571_573delCTC в гене *MSH2*.

Пациентке была выполнена компьютерная томография, на которой в средней трети поперечной ободочной кишки определялась злокачественная, блюдцеобразная опухоль протяжённостью 4,0 см. Опухоль занимала 3/4 окружности кишки, прорастала в клетчатку на глубину 1,5 см. В брыжейке поперечной ободочной кишки обнаружено 6 лимфатических узлов диаметром от 0,7 до 1,2 см.

Таким образом, у больной был подтверждён синдром Линча. Пациентка согласилась на предложенный ей расширенный объем хирургического вмешательства.

В плановом порядке в марте 2013 года была выполнена лапароскопически-ассистированная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

По данным патогистологического исследования удалённого препарата опухоль была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой с участками слизееобразования. Опухоль прорастала стенку кишки. В 18 исследованных лимфатических узлах метастатического поражения не выявлено (pT4N0M0) (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Фотография удаленного препарата ободочной кишки пациентки С. с мутацией с.571_573delCTC в гене *MSH2*

Учитывая II стадию заболевания, химиотерапия пациентке не проводилась.

Больная была закреплена за поликлиникой ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ и проходит диспансерное обследование согласно установленному плану. Возврата заболевания на момент проведения исследования выявлено не было.

В рамках программы мониторинга больных и родственников с СЛ были обследованы родные пробанда. У матери и сестры была выявлена схожая мутация гена системы репарации ДНК, однако проявлений синдрома не обнаружено.

У 4 (10%) из 41 пациента был диагностирован первично-множественный синхронный рак толстой кишки. В качестве примера лечения данной группы пациентов показательной является история болезни пациентки К., 31 года, которая

обратилась в поликлинику ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ в ноябре 2014 г. с жалобами на дискомфорт в эпигастральной области.

В анамнезе жизни у пациентки хирургических вмешательств не было.

Наследственный анамнез больной был отягощён – мать пациентки была оперирована по поводу рака прямой кишки.

При ЭГДС – у больной выявлены хронические эрозии желудка в стадии эпителизации.

Пациентке была выполнена колоноскопия, при которой колоноскоп проведён в купол слепой кишки и далее в тонкую кишку на 10 см. В средней трети поперечной ободочной кишки определялись две плотные опухоли. Первая опухоль была протяженностью до 4,0 см и суживала просвет кишки до 1,0 см. Вторая опухоль была до 1,0 см в диаметре с эндоскопическими признаками малигнизации. Была выполнена биопсия из обоих образований.

По данным гистологического исследования в обоих образцах была обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Образец материала биопсии подвергли исследованию статуса МСН, по данным которого нестабильность выявлена по 5 маркерам (MSI-H).

При исследовании ДНК, выделенной из крови, в гене *MLH1* обнаружена мутация Р.Т117М.

Была выполнена компьютерная томография (КТ), по заключению которой в средней трети поперечной ободочной кишки определялась злокачественная опухоль протяжённостью до 3,5 см. В большом сальнике приблизительно на 2,5 см ниже опухоли определялся лимфатический узел до 0,6 см в диаметре.

Учитывая генетически подтверждённый синдром Линча, пациентка согласилась на расширенный объем хирургического лечения.

В декабре 2014 года была выполнена лапароскопически-ассистированная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

По данным гистологического исследования удалённого препарата опухоль большего размера имела строение изъязвлённой умеренно дифференцированной аденокарциномы с участками внеклеточного слизиобразования, умеренно

выраженным перифокальным воспалением, глубоко прорастающая в мышечный слой кишечной стенки, меньшая опухоль – аналогичного строения, прорастала до середины подслизистой основы, в 42 исследованных лимфатических узлах метастазов опухолей не обнаружено, края резекции интактны – pT2N0(0/42)M0, pT1(sm2)N0(0/42)M0 (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Фотография удаленного препарата ободочной кишки пациентки К. с мутацией p.T117M в гене *MLH1*

Пациентка амбулаторно наблюдается и обследуется согласно плану. Данных за возврат заболевания в период наблюдения 48 месяцев не получено.

Выбор объёма хирургического вмешательства у пациентов с первичным раком прямой кишки является сложным и до конца не решённым вопросом.

В рамках исследования в 8 (19%) из 41 случая был диагностирован первичный рак прямой кишки у пациентов с синдромом Линча. По поводу данного заболевания было выполнено 6 низких передних резекций, 1 брюшно-анальная резекция, 1 брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Данный объем хирургического вмешательства был выбран ввиду того, что диагноз СЛ был установлен ретроспективно.

К сожалению, в нашем исследовании встретился случай распространенного КРР на фоне синдрома Линча, при котором мы были вынуждены выполнить лишь симптоматическую операцию.

Так, пациентка И., 50 лет при поступлении предъявляла жалобы на рвоту с примесью съеденной пищи, чувство выраженного дискомфорта в верхнем отделе живота, похудение на 15 кг за последний месяц.

При осмотре состояние больной было средней степени тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные. Живот был не вздут, участвовал в акте дыхания. Перитонеальных симптомов не было.

При пальцевом исследовании *per vaginam* в области шейки матки по правой полуокружности пальпировался уплотненный рубец, незначительно болезненный при пальпации.

При пальцевом исследовании прямой кишки на 1 см от края зубчатой линии выявляли опухолевое образование на ножке до 3,0 см в диаметре.

Больной была выполнена гастроскопия, при которой гастроскоп был проведен до двенадцатиперстной кишки. В желудке было выявлено большое количество кишечного содержимого. В верхней трети тела желудка по большой кривизне имелась блюдцеобразная опухоль до 3,0 см в диаметре. В области нижнего изгиба двенадцатиперстной кишки был виден край бугристой опухоли, занимающий до 1/3 просвета, протяженностью не менее 2 см.

По данным гистологического исследования материала биопсии опухоль желудка и двенадцатиперстной кишки представлена перстневидноклеточным раком.

Пациентке была выполнена колоноскопия, при которой колоноскоп проведен к средней трети поперечной ободочной кишки, где определялся дистальный край плотной, контактно кровоточивой опухоли. По каналу опухоли колоноскоп через широкое свищевое отверстие проведен в желудок. У внутреннего края анального канала, по передней полуокружности нижеампулярного отдела прямой кишки определялась ворсинчатая опухоль, мягкоэластичной консистенции, без ранимости, протяженностью до 3,0 см.

Пациентке было выполнено КТ брюшной полости и малого таза, по результатам которого в 5 сегменте печени определялось одиночное очаговое образование неправильной формы до 2,7 см в диаметре. В поперечной ободочной кишке, вблизи левого изгиба выявлено циркулярное утолщение стенки на протяжении 7,0 см. Стенка кишки была неравномерно утолщена до 2,6 см с инфильтрацией клетчатки. Опухоль проросла в тело желудка на протяжении 5,0 см.

При одномоментной ирригоскопии и контрастном рентгенологическом исследовании желудка на уровне дистальной трети поперечной ободочной кишки отмечалось поступление контрастных сред в желудок через широкий свищ до 3,0 см в диаметре. В желудке свищ располагался по задней стенке вблизи большой кривизны.

При УЗИ органов брюшной полости и малого таза печень была не увеличена, в толще левой доли определялось образование пониженной эхогенности до 0,8 см в диаметре. По задней стенке матки был выявлен субсерозный миоматозный узел до 2,0 см в диаметре. В шейке матки – киста до 2,0 см в диаметре с неомогенным содержимым. По передней полуокружности прямой кишки, сразу за зубчатой линией выявляется нижний полюс ворсинчатой опухоли, протяженностью до 3,0 см. В параректальной клетчатке определялись увеличенные лимфоузлы до 3,0 см в диаметре с неизменённой структурой.

Учитывая тяжелое соматическое состояние пациентки, анемию тяжелой степени тяжести, нарастающие метаболические нарушения, ей была выполнена диагностическая лапароскопия. С целью проведения энтерального питания и

«отключения» из пассажа гастроколического свища также была выполнена интраоперационная ЭГДС, установка назоинтестинального зонда, илеостомия по Торнболлу.

При лапароскопической ревизии в области средней трети поперечной ободочной кишки определялся конгломерат тканей, в который был вовлечён желудок и большой сальник. При дальнейшей ревизии в брыжейке восходящей кишки был обнаружен канцероматозный узел размером до 3,0 см в диаметре.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия, переливание компонентов крови, больная получала энтеральное питание по назоинтестинальному зонду.

Учитывая наличие у пациентки кахексии и онкологического заболевания в терминальной стадии, невозможность ухода в амбулаторных условиях, больная была переведена в отделение паллиативного лечения, где погибла через 4 месяца.

Приведенные примеры наглядно показывают разнообразие клинической картины у пациентов с синдромом Линча, которым проводилось лечение по поводу первичного КРР. Полученные результаты дают субстрат для дальнейшего наблюдения и изучения пациентов с СЛ.

4.1.2 Хирургические вмешательства по поводу метастатического рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча

Метастатический рак толстой кишки возник у 16 (39%) из 41 пациента с синдромом Линча (Рисунок 13). Средний возраст возникновения метастатического КРР составил 51 (26 – 68) год.

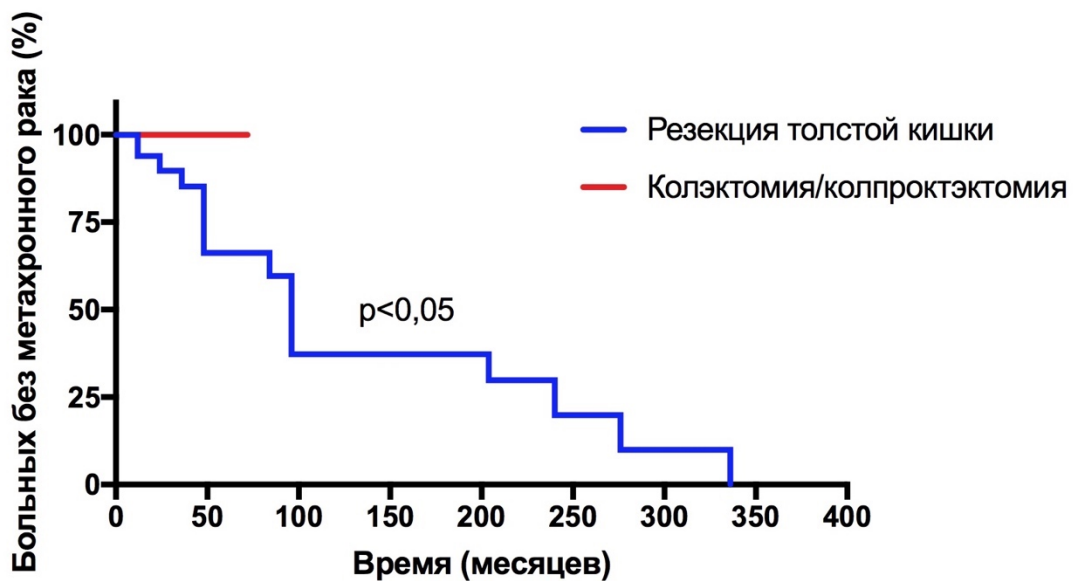


Рисунок 13 – График сроков возникновения метастатической опухоли у больных раком толстой кишки на фоне СЛ

Метастатическая опухоль после правосторонней гемиколэктомии возникла в 6 (54%) из 11 наблюдений, в 2 (50%) из 4 – после резекции сигмовидной кишки, в 3 (42%) из 7 – после левосторонней гемиколэктомии, в 4 (66%) из 6 – после низкой передней резекции прямой кишки и в единственном случае (100%) при выполнении брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

По поводу метастатического рака было проведено 16 хирургических вмешательств: 10 колпроктэктомий и 6 резекций оставшихся отделов толстой кишки. У 4 (66%) из 6 пациентов возник метастатический рак в оставшихся отделах

толстой кишки после второй операции, что повлекло за собой необходимость их удаления.

Стоит отметить, что общая выживаемость пациентов с КРР на фоне СЛ, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство, составила 40 (100%) случаев.

У 32 пациентов с первичным колоректальным раком, которым была выполнена сегментарная резекция толстой кишки, метакронный рак возник в 34% случаев в течение 5 лет ($p < 0,05$).

У 8 (20%) из 41 больного, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия за время исследования не было выявлено ни одного случая возврата заболевания.

Учитывая тот факт, что окончательное решение о выборе объема хирургического вмешательства остается за пациентом, мы решили провести анкетирование больных с метакронными опухолями в оставшихся отделах толстой кишки после проведения сегментарных резекций по поводу первого ЗНО. На анкетирование согласились ответить 13 из 16 пациентов. Каждому из них были заданы следующие вопросы (Таблица 4):

1. Какую операцию вы бы выбрали на момент первой операции, зная, что у вас разовьется повторная опухоль в оставшихся отделах толстой кишки?
2. Как часто вы делали колоноскопию после первой операции по поводу КРР?
3. Было ли что-то выявлено при выполнении колоноскопий?
4. Сколько времени прошло от момента последней колоноскопии до выполнения оперативного вмешательства по поводу метакронного КРР?

Таблица 4 – Клиническая картина пациентов, принявших участие в анкетировании

№ пациента	Пол	Возраст при выявлении первичного КРР	Выполненная операция по поводу первичного КРР	Возраст при выявлении метакронного КРР	Операция при метакронном раке	Ответ на 1 вопрос
1	м	52	БПЭ	54	КЭ	Резекция
2	м	44	ЛГКЭ	45	КПЭ	КЭ
3	ж	26	НПР	33	КЭ	Резекция
4	ж	37	РС	39	КПЭ	Резекция
5	м	39	РС	47	КЭ	КЭ
6	ж	53	НПР	54	КЭ	Резекция
7	м	46	ЛГКЭ	63	КПЭ	Резекция
8	м	41	НПР	43	КЭ	Резекция
9	ж	40	ПГКЭ	68	КПЭ	Резекция
10	ж	55	ПГКЭ	63	КПЭ	Резекция
11	м	43	ПГКЭ	47	КПЭ	Резекция
12	м	27	ПГКЭ	50	КПЭ	КЭ
13	ж	66	ПГКЭ	67	КЭ	Резекция

Представляется интересным тот факт, что большинство из опрошенных пациентов – 10 из 13 человек, ответили, что выбрали бы сегментарную резекцию толстой кишки, несмотря на возникшую в будущем метакронную опухоль. Данное решение они мотивировали значительным ухудшением качества жизни после удаления толстой кишки.

Учитывая, что мнение пациента безусловно играет важную роль при выборе объема операции по поводу КРР на фоне СЛ, выполнение сегментарной резекции толстой кишки возможно рассматривать, как альтернативу удаления толстой кишки. Однако, при выполнении сегментарной резекции толстой кишки пациенту необходимо тщательное амбулаторное наблюдение, а колоноскопию

рекомендуется выполнять каждые 6 месяцев, поскольку ежегодное обследование не позволяет выявлять полип до стадии малигнизации (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота выполнения колоноскопии у пациентов с метакронным КРР

№ пациента	Как часто делали колоноскопию после первой операции по поводу КРР	Было ли что-то выявлено при выполнении колоноскопий	Сколько времени прошло от последней колоноскопии до оперативного вмешательства
1	Не делал	нет	-
2	Раз в год	ЗНО	12 мес
3	Раз в год	нет	12 мес
4	Не делал	нет	-
5	Не делал	нет	-
6	Раз в год	ЗНО	12 мес
7	Не делал	нет	-
8	Раз в год	нет	12 мес
9	Не делал	нет	-
10	Не делал	нет	-
11	Раз в год	полип	12 мес
12	Раз в год	нет	-
13	Раз в год	нет	-

4.1.3 Хирургические вмешательства по поводу рецидива рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча

В настоящем исследовании рецидив КРР на фоне синдрома Линча был выявлен в 2 (5%) из 41 случая. В обоих наблюдениях было выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу рецидива рака.

Примером успешного хирургического лечения пациента с местно-распространённым рецидивом рака сигмовидной кишки на фоне СЛ служит история пациента Б., 27 лет [1].

В январе 2016 года больной обратился в поликлинику ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ в связи с повышением температуры тела до 39°C.

При сборе анамнеза стало известно, что в сентябре 2015 года пациенту в городской клинической больнице по экстренным показаниям была выполнена резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана по поводу опухоли сигмовидной кишки, осложнённой кишечной непроходимостью и перфорацией в свободную брюшную полость с развитием распространённого калового перитонита.

По данным гистологического исследования в удаленном препарате была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома прорастающая все слои кишечной стенки. В исследуемых 11 лимфатических узлах не было выявлено метастатического поражения. Границы резекции были интактными.

Послеоперационный период осложнился нагноением раны и формированием лигатурных свищей.

Пациент находился на лечении 3 недели, после чего был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. В связи с наличием обширного незаживающего гнойного дефекта передней брюшной стенки больному было отказано в проведении адьювантной химиотерапии.

В декабре 2015 года пациент вновь отметил повышение температуры тела до 38°C, появление новообразования в области послеоперационного рубца. В больнице по месту жительства был установлен диагноз – абсцесс передней брюшной стенки, в связи с чем выполнено вскрытие и санация гнойного очага.

В ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ пациент поступил по экстренным показаниям в состоянии средней степени тяжести. Обращала на себя внимания тахикардия более 100 ударов в минуту и повышение температуры тела до 38 °С.

При осмотре в околопупочной области имелось опухолевидное образование до 10,0 см в диаметре, темно-розового цвета. Кожные покровы вокруг опухоли были гиперемированы, отечны. Опухоль при пальпации была резко болезненна и малоподвижна (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Фотография передней брюшной стенки пациента Б.

Семейный анамнез пациента был отягощен: родной отец страдал раком лёгкого, а дедушка по отцовской линии – первичным раком печени.

При УЗИ было установлено, что опухоль до 10,0 см в диаметре локализовалась в полости малого таза и распространялась на переднюю брюшную стенку. В опухолевый инфильтрат был вовлечен мочевой пузырь с формированием паратуморального абсцесса объёмом не менее 200 мл.

Было произведено вскрытие абсцесса, назначена инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Принимая во внимание молодой возраст больного и отягощённый наследственный анамнез, было проведено исследование микросателлитной нестабильности в образце опухоли. Была выявлена нестабильность по всем 5 маркерам (MSI-H), что позволило предположить наличие у пациента СЛ.

Больному выполнена КТ, по данным которой в полости малого таза кпереди от культи прямой кишки был выявлен опухолевый узел диаметром до 10,0 см, вовлекающий в опухолевый конгломерат стенку мочевого пузыря и переднюю брюшную стенку (Рисунок 15).

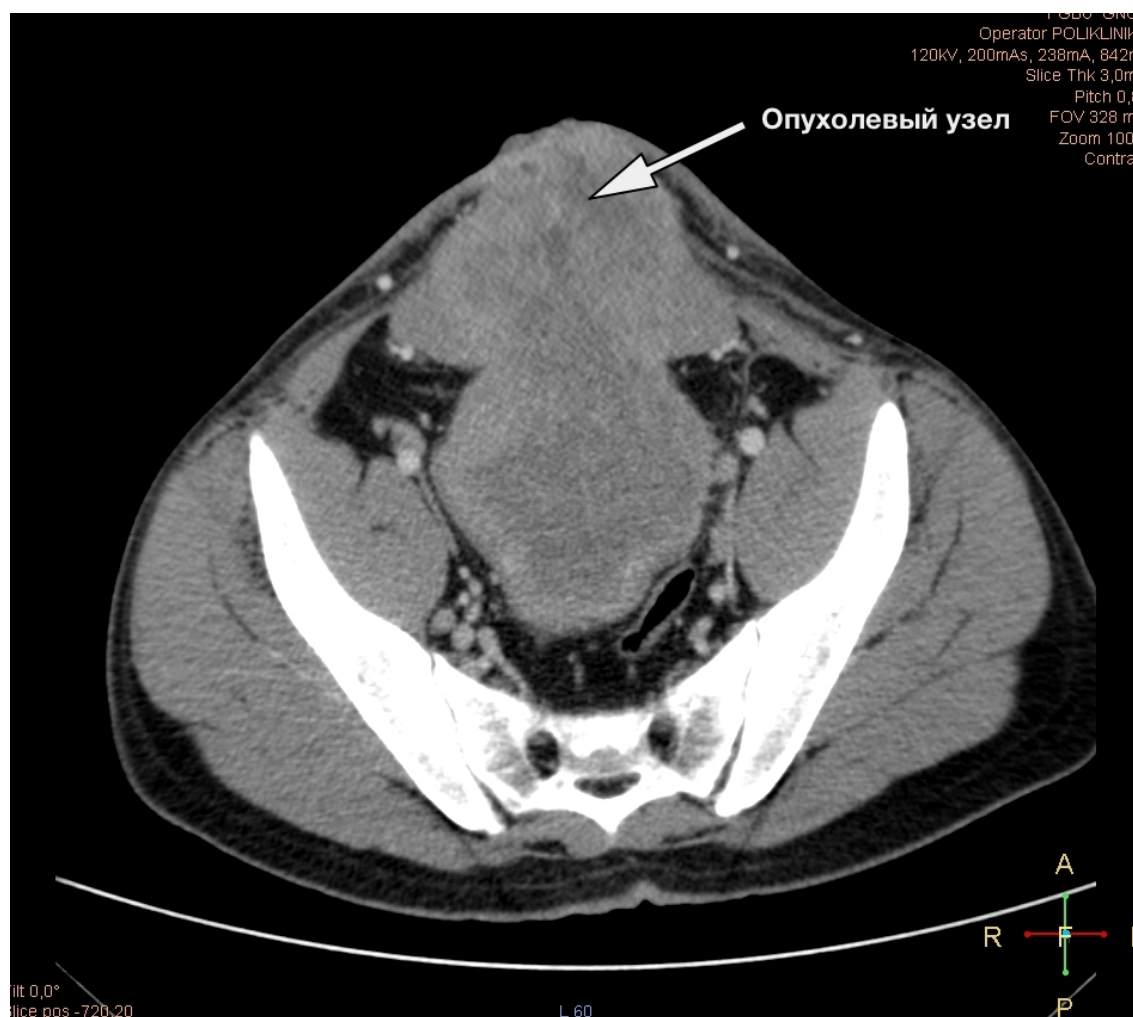


Рисунок 15 – Компьютерная томограмма пациента Б.

Очаговых образований в легких и печени выявлено не было.

Учитывая данные анамнеза и инструментальных методов обследования, MSI-H в опухоли, наличие мутации в гене *MLH1*, пациенту был установлен диагноз: Синдром Линча. Рецидив рака сигмовидной кишки в полости таза с вовлечением передней брюшной стенки, мочевого пузыря, осложнённый абсцедированием.

Учитывая местный характер распространения образования, больному было необходимо выполнение резекции передней брюшной стенки, что влекло за собой образование обширного дефекта, пластика которого стандартными способами была затруднительна. Хирургические вмешательства у подобных пациентов не были описаны ранее, что подтвердилось при литературном поиске, который не

выявил ни одной публикации, посвящённой лечению местно-распространённых рецидивов рака толстой кишки у больных с СЛ.

В плановом порядке в феврале 2016 года пациент был оперирован.

Рецидивная опухоль размерами до 10,0 см в диаметре вовлекла в опухолевый инфильтрат переднюю брюшную стенку, заднюю стенку мочевого пузыря, большой сальник.

Препарат, состоящий из рецидивной опухоли, большого сальника, задней стенки и верхушки мочевого пузыря, резецированной передней брюшной стенки был удалён единым блоком. Правый и левый мочеточники стентированы. Была выполнена эпицистостомия, а дефект мочевого пузыря ушит. Операция завершилась формированием трансверзо-ректального аппаратного анастомоза.

В правой боковой области живота была сформирована двуствольная илеостома. Учитывая большие размеры дефекта передней брюшной стенки, была выполнена пластика on-lay сетчатыми аллотрансплантатами, а рана ушита перемещением мобилизованных треугольных кожных лоскутов (Рисунок 16).

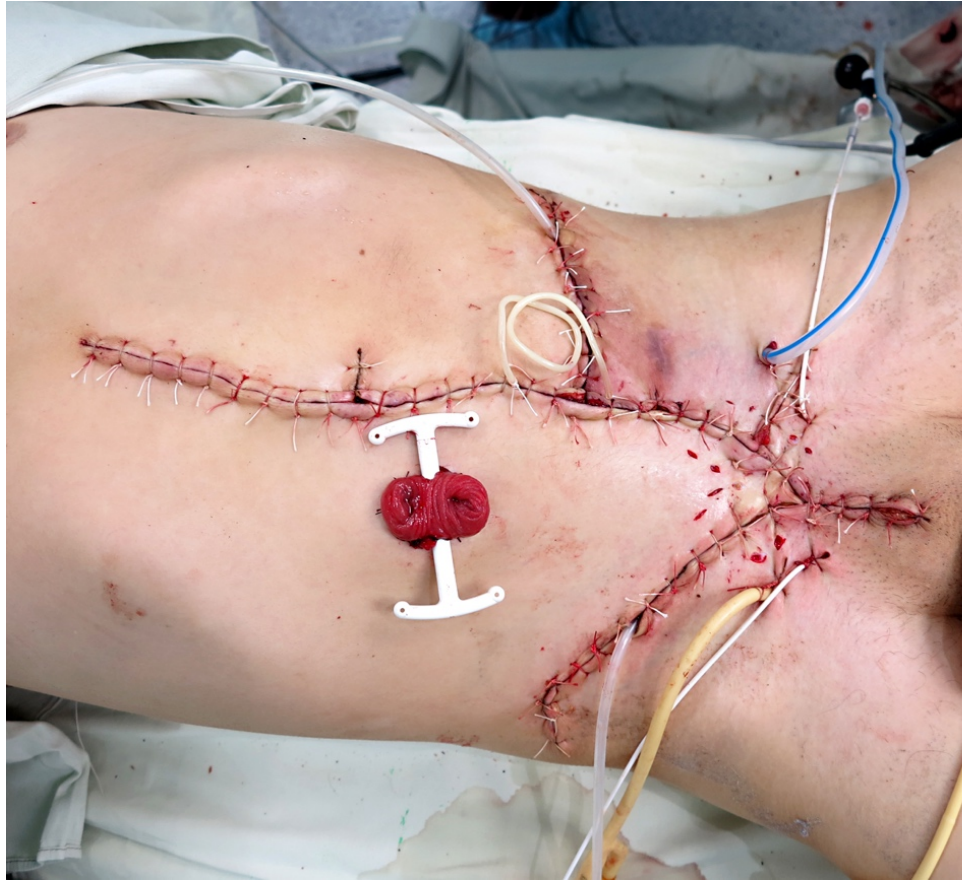


Рисунок 16 – Интраоперационная фотография больного Б. Вид послеоперационной раны

По данным патогистологического исследования удаленного препарата опухоль представляла собой умеренно дифференцированную аденокарциному. Элементы опухоли инфильтрировали все слои резецированного участка мочевого пузыря с формированием распадающегося опухолевого узла на его внутренней поверхности. Также опухоль инфильтрировала переднюю брюшную стенку, распространяясь на наружную кожную поверхность. Опухоль была резецирована в пределах здоровых тканей.

При исследовании ДНК, выделенной из крови пациента, обнаружена мутация p.Leu507PhefsX8 в гене *MLH1*.

Учитывая медленное заживление образовавшегося дефекта передней брюшной стенки и низкую эффективность химиотерапии у больных с синдромом Линча при II стадии рака, лекарственное противоопухолевое лечение пациенту не было назначено.

В ноябре 2016 г. была выполнена реконструктивно-восстановительная операция по ликвидации кишечной стомы.

Пациент наблюдается в поликлинике ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ и регулярно проходит обследование согласно разработанному плану. Возврата заболевания не обнаружено.

Во втором случае в поликлинику ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ обратился больной Г. 33 лет с жалобами на общую слабость, дискомфорт в области прямой кишки.

Из анамнеза стало известно, что пациент считал себя больным в течение нескольких месяцев, когда впервые стал отмечать появление крови в стуле.

Наследственный анамнез у больного был не отягощен.

При первичном осмотре состояние больного было удовлетворительным. Кожные покровы и видимые слизистые нормального цвета, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы, в том числе паховые, были не увеличены.

При пальцевом исследовании тонус и волевые усилия анального сфинктера – удовлетворительные, на высоте 8 см от края анального канала объемных образований не определялось.

При ректоскопии на расстоянии 12 см от края ануса была обнаружена циркулярная, плотная, бугристая опухоль.

Пациенту была выполнена колоноскопия, при которой колоноскоп проведен на 12 см от края ануса, где на этом уровне определялся дистальный край циркулярной опухоли, суживающей просвет кишки до 1,0 см. Опухоль была плотная, бугристая, контактно-кровооточивая, с участками изъязвления.

По данным гистологического исследования биоптата в представленном препарате были обнаружены фрагменты аденокарциномы.

Учитывая ранний возраст возникновения КРР у пациента – 33 года, образец опухоли был направлен на исследование статуса МСН, по результату которого МСН выявлена по 5 маркерам (MSI-H).

По данным генетической диагностики обнаружена мутация p.E1193X в гене *MSH6*, тем самым подтвержден диагноз синдрома Линча.

При УЗИ брюшной полости – печень не увеличена, очаговых и инфильтративных образований не было выявлено.

Пациенту было выполнено МРТ органов малого таза, по результатам которого в прямой кишке была обнаружена первичная опухоль в виде циркулярного утолщения стенок с признаками нерезких инфильтративных изменений без достоверного вовлечения в процесс окружающей клетчатки.

Онкомаркеры у пациента были в норме – РЭА = 0,7 нг/мл, СА 19-9 = 7,0 Ед/мл.

Больному был предложен расширенный объем хирургического вмешательства, от которого он отказался.

Пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объёме низкой передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и двустольной илеостомией.

По результатам патогистологического исследования удаленного препарата опухоль была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой с глубоким изъязвлением, очагами некроза и слизееобразования, прорастанием стенки кишки, врастанием в серозный покров, прилежащую клетчатку и наличием в ней опухолевых депозитов и выраженной перифокальной воспалительной инфильтрации. Дистальный и циркулярный края резекции, отдельно доставленные «кольца» были интактны. В 39 лимфатических узлах мезоректума и 7 лимфатических узлах вдоль нижней брыжеечной артерии – без метастазов.

При динамическом наблюдении через 3 месяца после хирургического вмешательства был выявлен рецидив рака прямой кишки в малом тазу, по поводу чего пациенту проведена химиолучевая терапия СОД 50 Гр.

В августе 2017 года была выполнена расширенная комбинированная экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой и низведенной кишки с резекцией левого семенного пузырька, ликвидацией двустольной илеостомы, формированием внутрибрюшной колостомы, внутритазовая химиотерапия препаратом “Митомицин С” 20 мг с гипертермией.

По данным гистологического исследования в зоне анастомоза и прилежащих участках стенки низведенной кишки определялись участки аденокарциномы железисто-криброзного строения с изъязвлением, крупными очагами фиброза и небольшими очагами скопления бесклеточной слизи. Остаточная опухоль определялась в стенке кишки, прилежащей фиброзированной клетчатке. Очаги опухоли были выявлены в краях дефектов и по циркулярному краю резекции (в зонах термовоздействия). Анальный канал, резецированные участки скелетных мышц, проксимальный и дистальный края резекции кишки были интактны. В пяти лимфоузлах клетчатки низведенной кишки – без метастазов.

Пациенту было рекомендовано проведение химиотерапии по схеме FOLFIRI с Бевацизумабом.

Следует еще раз отметить, что рецидив КРР на фоне СЛ возникает довольно редко. Хирургическое лечение данной патологии представляет собой, как правило, расширенное комбинированное вмешательство, что значительно повышает вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений. Тем не менее, у пациентов с местно-распространёнными рецидивами рака ободочной кишки без отдалённых метастазов оправдан агрессивный хирургический подход, заключающийся в выполнении мультивисцеральных резекций.

4.2 Амбулаторный мониторинг пациентов с синдромом Линча

Благодаря накопленному нами опыту, был сформирован механизм амбулаторного наблюдения за носителями патогенных мутаций и пациентами, которым уже было выполнено хирургическое лечение в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ.

По данным обследования исследуемой группы больных наиболее часто рак на фоне синдрома Линча возникал в толстой кишке, на втором месте – рак желудка, на третьем – рак тела матки, на четвертом – рак почек и мочеточников, на пятом – рак молочной железы и других органов. Именно поэтому диагностическая программа должна быть направлена на раннее выявление патологических образований этих органов.

Средний возраст выявления первичного рака у пациентов с СЛ составил 38 (24 - 52) лет. Самый ранний возраст, при котором был выявлен рак толстой кишки – 25 лет. Учитывая тот факт, что по данным Edelstein D.L. возникновение карциномы из доброкачественных клеток при СЛ происходит в течение 3 лет, нами было принято решение начинать амбулаторное наблюдение пациентов и носителей мутаций с 22-летнего возраста [31].

В первую очередь на амбулаторном этапе мы проводили генетическое исследование кровных родственников пациентов с выявленным синдромом Линча на наличие мутации в генах системы репарации ДНК. Благодаря этому исследованию, нам удалось выявить 3 родственников с наличием рака толстой кишки и 8 носителей синдрома Линча.

Нашим больным и известным носителям генетической мутации СЛ мы рекомендовали выполнение колоноскопии каждые 6 месяцев для выявления опухоли толстой кишки на стадии полипа.

В российской популяции на втором месте по частоте встречаемости у пациентов с СЛ находится рак желудка. Принимая во внимание данную

особенность, мы проводили ЭГДС с 27-летнего возраста, так как у родственников больных встречался рак желудка уже в 30 лет.

Это решение отличается от “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome”, где рекомендуется выполнять ЭГДС, начиная с 30-летнего возраста.

Пациентки при выявлении синдрома Линча во всех случаях были направлены под наблюдение гинеколога-онколога. При этом минимальный – 30 лет и средний – 40 лет возраст возникновения рака матки и яичников был полностью сопоставим с возрастом возникновения рака по данным, опубликованными в литературе. Поэтому нашим пациенткам, начиная с возраста 27 лет, ежегодно проводили физикальное обследование, УЗИ органов малого таза, исследование уровня онкомаркера СА-125, аспирационная биопсия эндометрия [37].

Пациентов с мутацией в гене *MSH2* мы направляли под наблюдение онколога-уролога, так как на фоне данной мутации наиболее часто возникает рак почек, мочеточников, мочевого пузыря. Пациентам с 32-летнего возраста ежегодно проводилось УЗИ органов малого таза и цитологический анализ мочи. Возраст 35 лет в нашем исследовании являлся возрастом манифестации рака мочевыделительной системы.

У пациентов с мутацией в генах *PMS1* мы проводили исследование щитовидной железы с 40-летнего возраста, так как рак этой локализации встретился в нашей практике у пациентки в возрасте 43 лет.

Данной рекомендации нет в иностранных источниках, так как мутация в указанных генах встречается крайне редко [11].

Мы внесли в план обследования МРТ головного мозга у пациентов с синдромом Линча, в семейном анамнезе которых встречались опухоли данной локализации. Обследование было включено в связи с выявленными случаями синдрома Тюрко [10].

Нами было принято решение не проводить скрининг других органов, так как частота развития рака иной локализации крайне мала или не отличается от частоты

развития в общей популяции. Данное решение также совпадает с рекомендациями “Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome” [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные фундаментальные открытия, применение новых фармацевтических, медицинских и молекулярно-биологических технологий в онкологии, проблема лечения, диагностики и выбора объема хирургического лечения в этой области далека от решения.

При этом основным нерешенным вопросом остается проблема диагностики ЗНО на ранних стадиях. Позднее выявление ЗНО приводит к снижению безрецидивной и общей выживаемости у онкологических больных, что влечет за собой ухудшение результатов лечения.

По показателям заболеваемости и смертности во всем мире КРР выходит на лидирующие позиции. Ежегодный темп роста данной нозологии в РФ составляет около 2%. При этом больше, чем у 50% больных на момент обращения в медицинское учреждение уже определяются III - IV стадии заболевания [4].

Известно, что до 10% всех случаев КРР вызвано наследственной предрасположенностью. Как правило, наследственный КРР возникает в возрасте до 45 лет, что значительно раньше, чем возраст возникновения спорадического КРР.

Примерно для половины случаев наследственных форм КРР установлена причина возникновения – герминальная мутация определенного гена [50]. Этот аспект дает возможность создавать группы риска, в которые могут включаться пациенты с обнаруженной наследственной мутацией и их кровные родственники, у которых выявляются подобные патогенные варианты.

В мировом медицинском сообществе для носителей мутаций разрабатываются рекомендации по клиническому мониторингу, направленному на обнаружение злокачественного новообразования на ранней стадии.

У большинства таких пациентов стоит вопрос о выполнении расширенного объема хирургического вмешательства в случае обнаружения первичного рака, в

том числе и на ранней стадии. Данный выбор обусловлен 8% риском развития метакронного КРР в течение первых 5 лет и 20% – при 10-летнем наблюдении [53].

Мировая практика показывает, что целесообразно концентрировать пациентов с наследственными формами КРР в специализированных медицинских центрах. Это дает возможность своевременно проводить их диагностику, клинический мониторинг и хирургическое лечение.

На сегодняшний день остается нерешенным ряд существенных вопросов на всех этапах клинико-генетического мониторинга такого рода пациентов. Вопросы возникают, начиная с критериев отбора больных с наследственными формами КРР, порядка проведения у них молекулярно-генетического исследования, и заканчивая выбором объема персонифицированного клинического мониторинга в зависимости от степени риска поражения конкретного органа и уточнением объема хирургического вмешательства в случае развития первичного рака.

До настоящего момента в России не проводилось исследование больных с СЛ в рамках одного медицинского учреждения, что позволило бы выявить возможные клинико-генетические особенности отдельной популяции с разными наследственными формами рака толстой кишки (РТК). Это побудило нас к проведению комплексного клинико-генетического исследования пациентов с СЛ.

В исследование, проводимое в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ, с сентября 2014 г. по сентябрь 2017 г. включен 41 пациент, у которых диагностирован синдром Линча.

Средний возраст пациентов с СЛ, у которых диагностирована первичная злокачественная опухоль, составил $38 \pm 9,1$ лет.

Наиболее часто у больных была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* – 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в зарубежных литературных источниках. Однако в данном исследовании мутации в гене *MLH1* были выявлены в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностирована мутация гена *MSH2* [41,74].

Важно отметить, что мутации с.947delT и с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C в гене *MLH1*, вариант с.1174A>T

(p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX6), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P) в гене *MSH2*, мутация с.829C>T (p.R277X) гена *PMS1*, мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A гена *PMS2* были описаны впервые, поскольку не встретились в базах данных “InSiGHT” и “Human Gene Mutation Database” [9, 22].

Описанный спектр наследственных мутаций в генах системы MMR у обследованных пациентов позволил сформировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики, следуя которому при подозрении данного синдрома у больных с МСН в опухоли необходимо начинать поиск возможной наследственной мутации с гена *MLH1*. В то же время ген *MSH2* необходимо анализировать в первую очередь при наличии в анамнезе рака матки. При отсутствии наследственной мутации в этих двух генах целесообразно дальнейшее изучение генов *MSH6*, *PMS1* и *PMS2*.

Почти в половине случаев нами была диагностирована опухоль, которая значительно прорастала стенку толстой кишки. Так, степень прорастания опухолью стенки толстой кишки Т4а была выявлена в 19 (47%) из 41 наблюдения.

Поражение регионарных лимфатических узлов, характеризующееся индексом N1, при первичном колоректальном раке обнаружено в 7 (17%) случаях, а N2 - в 3 (7%) из 41 наблюдения. У остальных 31 (76%) пациента поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено.

Отдаленные метастазы в печень при первичном раке ободочной кишки обнаружены в 3 (7%) случаях из 41.

В 2 (5%) наблюдениях опухоль соответствовала высокодифференцированной (G1), в 16 (39%) – умеренно дифференцированной (G2), в 22 (54%) – низкодифференцированной аденокарциноме (G3) и в 1 (2%) случае был обнаружен недифференцированный рак (G4).

Метахронный рак толстой кишки после первой операции развился у 16 (39%) из 41 пациента.

Средний возраст возникновения метакронного рака у больных с СЛ составил 51 (33-77) год.

Поражение лимфатических узлов N1 выявлено у 3 (13%), N2 - у 2 (7%) из 16 пациентов.

Отдаленных метастазов у больных с метастазным раком ободочной кишки выявлено не было.

В 5 (32%) наблюдениях метастазная опухоль толстой кишки соответствовала умеренно дифференцированной (G2), в 10 (62%) – низкодифференцированной (G3), в 1 (6%) - недифференцированной аденокарциноме (G4).

У 41 больного с СЛ и их родственников встретилось 162 случая злокачественных новообразований. Наиболее часто был выявлен КРР – 120 (75%) наблюдений. Рак желудка находился на втором месте – 13 (8%) случаев. Далее по частоте встречаемости следовали рак тела матки – 12 (7%), органов мочевыделительной системы – 6 (4%), молочной железы – 4 (2%) случая. Опухоли головного мозга диагностированы у 2 (1%) больных, другой локализации – у 5 (3%) пациентов.

По поводу КРР на фоне СЛ был оперирован 41 пациент. У 4 (9%) из 41 больного с СЛ был выявлен первично-множественный синхронный рак толстой кишки, и им выполнена субтотальная колэктомия/колпроктэктомия. Объем операции был продиктован локализацией онкологического процесса, и вопроса о выборе объема хирургического вмешательства не стояло.

У 33 (80%) из 41 пациента была выполнена сегментарная резекция толстой кишки. Данная тактика лечения была выбрана вследствие отказа больных от выполнения расширенного объема операции либо необходимости экстренного/срочного хирургического вмешательства.

По неотложным показаниям было выполнено 9 (27%) из 33 резекций толстой кишки. В остальных 24 случаях выбор резекции ободочной кишки был обоснован отказом пациентов от расширенного объема операции.

Медиана наблюдения составила 36 (12-36) месяцев. Был зафиксирован 1 летальный исход, вызванный диссеминацией онкологического процесса.

Метахронный КРР возник у 16 (39%) из 41 пациента с СЛ. Средний возраст больных в момент возникновения злокачественной метахронной опухоли составил 51 (26 – 68) год.

По поводу метахронного рака толстой кишки было выполнено 16 хирургических вмешательств: 10 колпроктэктомий и 6 резекций оставшихся отделов толстой кишки.

У 4 (66%) из 6 пациентов возник метахронный рак в оставшихся отделах толстой кишки после второй операции, что повлекло за собой необходимость удаления оставшихся отделов толстой кишки.

Медиана наблюдения за пациентами с СЛ, у которых возник метахронный КРР составила 78 (12-336) месяцев.

Общая выживаемость пациентов с КРР на фоне СЛ, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство, составила 100%.

В исследовании рецидив КРР на фоне синдрома Линча был выявлен в 2 (5%) из 41 случая. В обоих наблюдениях было выполнено радикальное хирургическое вмешательство.

Выявленные клинические особенности у обследованных больных с генетически подтвержденным СЛ позволили разработать собственные рекомендации по амбулаторному наблюдению за такого рода пациентами, а также их кровными родственниками, имеющими герминальную мутацию в генах системы репарации ДНК.

Согласно разработанным нами рекомендациям всем носителям патогенной мутации, начиная с возраста 22 лет, требуется проведение обследования каждые 6 месяцев.

Всем женщинам, начиная с 27 лет, необходимо ежегодное выполнение УЗИ органов малого таза.

При обнаружении мутации в гене *MSH2* у пациента или его родственников, показано ежегодное обследование органов мочевыделительной системы, начиная с возраста 32 лет.

Начиная с возраста 22 лет, при обнаружении мутации в гене *MLH1* и наличии в наследственном анамнезе случаев опухоли головного мозга, показано ежегодное выполнение МРТ головного мозга.

Наконец, ежегодное УЗИ щитовидной железы рекомендовано всем носителям мутации в гене *PMS1*, начиная с возраста 40 лет.

На основании проведенного исследования в ФГБУ “ГНЦК им. А.Н. Рыжих” МЗ РФ было принято решение о преимущественном выборе колэктомии при раке ободочной кишки на фоне СЛ. Данный объем хирургического вмешательства продиктован тем фактом, что метакронный рак при сегментарной резекции ободочной кишки возник в 34% случаев через 5 лет после первичной операции.

Общая выживаемость у пациентов с КРР на фоне СЛ, которым было проведено радикальное лечение, составила 100%. Медиана наблюдения – 78 месяцев.

Полученные результаты могут говорить о том, что в некоторых случаях, таких как необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве, отказе пациента от расширенного объема хирургического вмешательства, возможно проведение сегментарной резекции толстой кишки с дальнейшим тщательным динамическим контролем.

Стоит отметить, что мнение пациента играет важную роль при выборе объема операции. По данным анкетирования большинство больных с метакронным раком в оставшихся отделах толстой кишки ретроспективно выбрали бы выполнение сегментарной резекции, ввиду резкого ухудшения качества жизни после удаления толстой кишки. Полученные данные дают право рассматривать сегментарную резекцию, как альтернативу удаления толстой кишки. Однако выбор в сторону уменьшения объема операции необходимо сочетать с увеличением объема амбулаторного наблюдения.

Все вышеуказанные аспекты необходимо подробно обсудить с больным для того, чтобы у него была возможность принять окончательное решение, учитывая все имеющиеся риски.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с синдромом Линча имеют фенотипические особенности. Наиболее часто у пациентов с СЛ был выявлен рак толстой кишки – 120 (75%) случаев. На втором месте в структуре заболеваемости у пациентов с СЛ, находится рак желудка, который встретился в 13 (8%) наблюдениях. В то же время по данным зарубежной литературы рак желудка занимает лишь 6 место по частоте встречаемости. В 20 (49%) случаях у российских пациентов была выявлена левосторонняя локализация КРР, в то время как в европейской популяции рак данной локализации обнаруживается лишь в 30% наблюдений.

2. У больных с СЛ наиболее часто была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* – 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. Однако в данном исследовании мутация в гене *MLH1* была выявлена в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностируется мутация гена *MSH2*.

Рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1* - 12%, так и у больных с мутациями в гене *MSH2* – 4%. Злокачественные новообразования матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2* – 5%. Рак органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2* – 3%, а рак щитовидной железы только у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

3. С целью профилактики возникновения метакронного рака толстой кишки у пациентов с патологией генов системы репарации ДНК рекомендуется выбор колэктомии при злокачественном новообразовании ободочной кишки.

У больных первичным раком толстой кишки, которым выполнялась сегментарная резекция, метакронная опухоль была диагностирована в 34% наблюдений в течение 5 лет после хирургического вмешательства ($p < 0,05$). У больных, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия, за время

исследования не было выявлено ни одного случая метахронного заболевания. Учитывая то, что мнение пациента, безусловно, играет важную роль при выборе объема операции по поводу КРР на фоне СЛ, выполнение сегментарной резекции толстой кишки возможно рассматривать, как альтернативу удаления толстой кишки.

4. Амбулаторное обследование пациентов с СЛ и носителей мутаций необходимо начинать с 22-летнего возраста. В этой группе больных, учитывая высокую частоту возникновения КРР, рекомендуется выполнение колоноскопии каждые 6 месяцев. Целесообразно проведение ЭГДС с 27-летнего возраста. Пациенткам при обнаружении синдрома Линча во всех случаях необходимо наблюдение гинеколога-онколога, начиная с возраста 27 лет. Больным с мутацией в гене *MSH2* показано наблюдение онколога-уролога с 32-летнего возраста. При мутации в генах *PMS1* рекомендуется обследование щитовидной железы с 40-летнего возраста. Выполнение МРТ головного мозга оправдано у больных с синдромом Линча, в семейном анамнезе которых встречались опухоли данной локализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Рекомендуется начинать амбулаторное обследование пациентов и носителей мутаций с 22-летнего возраста, так как минимальный возраст возникновения злокачественных новообразований у российских пациентов с СЛ – 25 лет. Диагноз синдром Линча ставится при наличии мутации в гене системы репарации ДНК.

2) Колоноскопию рекомендуется выполнять каждые 6 месяцев, так как данный временной диапазон позволяет выявить новообразование на стадии полипа.

3) Целесообразно выполнение ЭГДС с биопсией слизистой с 27-летнего возраста, так как в нашем исследовании у родственников пациентов рак желудка встречался уже в 30-летнем возрасте.

4) Пациенткам при выявлении синдрома Линча во всех случаях рекомендуется наблюдение гинеколога-онколога, начиная с возраста 27 лет, так как минимальный возраст возникновения рака матки и яичников в нашем исследовании – 30 лет. В ежегодное исследование должно быть включено проведение физикального обследования органов малого таза, УЗИ органов малого таза, исследование уровня онкомаркера СА-125.

5) Пациентам с мутацией в гене *MSH2* необходимо наблюдение онколога-уролога с 32 лет, так как на фоне данной мутации наиболее часто возникает рак почек, мочеточников, мочевого пузыря. Пациентам рекомендуется проводить УЗИ малого таза и цитологический анализ мочи.

6) У пациентов с мутацией в гене *PMS1* целесообразно исследование щитовидной железы с 40-летнего возраста.

7) С целью профилактики возникновения метакронного рака толстой кишки у пациентов с патологией генов системы репарации ДНК рекомендуется выбор колэктомии при злокачественном новообразовании ободочной кишки.

8) Учитывая высокую общую выживаемость у пациентов с КРР на фоне СЛ, при необходимости экстренного хирургического вмешательства или отказе пациента от расширенного объема хирургического вмешательства возможно проведение сегментарной резекции толстой кишки с дальнейшим тщательным амбулаторным контролем

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

HGMD – The human gene mutation database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

INSIGHT – The international society for gastrointestinal hereditary tumors database

MMR (mismatch repair) – система репарации неспаренных оснований ДНК

MSI – microsatellite instability (МСН, микросателлитная нестабильность)

MSI-H – высокий уровень микросателлитной нестабильности

MSI-L – низкий уровень микросателлитной нестабильности

БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ – иммуногистохимический метод

КПЭ – колпроктэктомия

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

КЭ – колэктомия

ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСН – микросателлитная нестабильность

ННКРР – наследственный неполипозный колоректальный рак

НПР – низкая передняя резекция

ОГМ – опухоль головного мозга

ОШ – отношение шансов

ПААГ – полиакриламидный гель

ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЖ – рак желудка

РС – рак сигмовидной кишки

РСЖ – рак сальных желез

РТК – рак толстой кишки

РТМ – рак тела матки

РЭ – рак эндометрия

СЛ – синдром Линча

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ачкасов С.И. Ликвидация обширного дефекта передней брюшной стенки после удаления местного рецидива рака ободочной кишки у больного с синдромом Линча / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, А.С. Цуканов, О.А. Майновская, Д.А. Семёнов, И.А. Калашникова // Колопроктология. – 2017. – №1. – С. 31-37.
2. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии / Е.Н. Имянитов // Молекулярная биология. – 2008. – №5. – С. 772-785.
3. Имянитов Е.Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология – 2012. – №4. – С. 119-228.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
5. Озеров С. С. Синдром Тюрко. Редкое наблюдение и обзор литературы/ С.С. Озеров, И.В. Захаров, С.Р. Талыпов, Д.М. Коновалов, А.Н. Кисляков, Д.Ю. Качанов, О.Г. Желудкова, С.Р. Варфоломеева, В.Е. Рачков //Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени НН Бурденко. – 2013. – Т. 77. – №. 3. – С. 49-53.
6. Паяниди Ю.Г. Хирургическая тактика в лечении больных раком толстой кишки и синдроме Линча / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жорданина, Е.Г. Тырсина, В.Ю. Сельчук, Т.П. Казубеская, А.Ю. Кашурников // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – №2. – С. 89-94.
7. Цуканов А.С. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов / А.С. Цуканов, Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, И.Ю. Сачков, С.Н. Жданкина, А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, Ю.А. Шельгин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – №2. – С. 78-84.

8. Цуканов А.С. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, И.Ю. Сачков, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин // Практическая онкология. – 2014. – №3. – С. 126-133.
9. Цуканов А.С. Синдром Линча у российских пациентов / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, С.И. Ачкасов, Д.А. Семенов, А.В. Варданын, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин // Вопросы онкологии. – 2017. – №1. – С. 110-114.
10. Цуканов А.С. Синдром Линча. Современное состояние проблемы / А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.А. Семенов, Д.Ю. Пикунов, А.В. Поляков // Медицинская генетика. – 2017. – №2. – С. 11-18.
11. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф. дис. д-ра мед.наук: 03.02.07; [Место защиты: ФГБУ "МГНЦ"— М., 2018. — 48 с.
12. Aarnio M. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes/ M. Aarnio, R. Sankila, E. Pukkala, R. Salovaara, L.A. Aaltonen, A. Chapelle, P. Peltomaki, J.P. Mecklin, H.J. Jarvinen //International journal of cancer. – 1999. – Т. 81. – №. 2. – С. 214-218.
13. Aarnio M. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome/ M. Aarnio, R. Salovaara, L.A. Aaltonen, J.P. Mecklin, H.J. Jarvinen //International journal of cancer. – 1997. – Т. 74. – №. 5. – С. 551-555.
14. Alarcon F. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method/ F. Alarcon, C. Lasset, J. Carayol, V. Bonadona, H. Perdry, F. Desseigne, Q. Wang, C. Bonaïti-Pellié //European Journal of Human Genetics. – 2007. – Т. 15. – №. 8. – С. 831.
15. Baglietto L. Risk of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers / L. Baglietto, N.M. Lindor, J.G. Dowty, D.M. White, A. Wagner, E.B. Gomez Garcia, A.H. Vriends // Journal of the national cancer institute. – 2010. – V.102. – P. 193–201.
16. Balmana J. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical practice guidelines/ J. Balmana, A. Castells, A. Cervantes //Annals of Oncology. – 2010. – Т. 21. – №. 5. – С. 78-81.
17. Barnetson R.A. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer / R.A. Barnetson, A. Tenesa, S.M. Farrington, I.D.

Nicholl, R. Cetnarskyj, M.E. Porteous, H. Campbell, M.G. Dunlop // *New England journal of medicine*. – 2006. – V. 354. – P. 2751–2763.

18. Barrow E. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations / E. Barrow, L. Robinson, W. Alduaij, A. Shenton, T. Clancy, F. Laloo, J. Hill, D.G. Evans // *Clinical genetics*. – 2009. – V. 75. – P.141–149.

19. Bauer C. M. Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome/ C. M. Bauer, A.M. Ray, B. A. Halstead-Nussloch, R. G. Dekker, V. M. Raymond, S. B. Gruber, K.A. Cooney // *Familial cancer*. – 2011. – T. 10. – №. 1. – C. 37-42.

20. Bertagnolli M.M. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803 / M.M. Bertagnolli, D. Niedzwiecki, C.C. Compton, H.P. Hahn, M. Hall, B. Damas, S.D. Mayer, R.M. Goldberg, L.B. Saltz, R.S. Warren, M. Redston // *Journal of clinical oncology*. – 2009. – V. 27. – P. 1814-1821.

21. Boland C. R. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes/ C. R. Boland// *Familial cancer*. – 2005. – T. 4. – №. 3. – C. 211-218.

22. Bonadona V. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome / V.Bonadona, B. Bonaïti, S. Olschwang, S. Grandjouan, L. Huiart, M. Longy, R. Guimbaud, B. Buecher, Y.J. Bignon, O. Caron, C. Colas, C. Noguès, S. Lejeune-Dumoulin, L. Olivier-Faivre, F. Polycarpe-Osaer, T.D. Nguyen, F. Desseigne, J.C. Saurin, P. Berthet, D. Leroux, J. Jewell, R.J. Duffour, S. Manouvrier, T. Frébourg, H. Sobol, C. Lasset, C. Bonaïti-Pellié // *Journal of the American medical association*. – 2011. –V. 30. – P. 2304–2310.

23. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – T. 68. – №. 6. – C. 394-424.

24. Bronner C.E. Mutations in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer / C.E. Bronner, S.M. Baker, P.T.

Morrison, G. Warren, L.G. Smith, M.K. Lescoe, M. Kane, C. Earabino, J. Lipford, A. Lindblom // *Nature*. – 1994. – V. 368. – P. 258–261.

25. Burn J. Chemoprevention in Lynch syndrome / J. Burn, J. Mathers, D. Bishop // *Familial cancer*. – 2013. – Vol. 12. – P. 707-718.

26. Burn J. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial/ J. Burn, A.M. Gerdes, F. Macrae, J.P. Mecklin, G. Moeslein, S. Olschwang, D. Eccles, G. Evans, E.R. Maher, L. Bertario, M.L. Bisgaard, M.G. Dunlop, S.V. Hodgson, A. Lindblom, J. Lubinski, P.J. Morrison, V. Murday // *The Lancet*. – 2011. – T. 378. – №. 9809. – C. 2081-2087.

27. Castéra L. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes / L. Castéra, S. Krieger, A. Rousselin, A. Legros, J.J. Baumann, O. Bruet, B. Brault, R. Fouillet, N. Goardon, O. Letac, S. Baert-Desurmont, J. Tinat, O. Bera, C. Dugast, P. Berthet, F. Polycarpe, V. Layet, A. Hardouin, T. Frébourg, D. Vaur // *European journal of human genetics*. – 2014. – V. 22. – P.1305-1313.

28. Crail H. W. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case/ H.W. Crail // *United States naval medical bulletin*. – 1949. – T. 49. – №. 1. – C. 123-128.

29. Da Silva F. C. Frequency of extracolonic tumors in Brazilian families with Lynch syndrome: analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry/ F. C. Da Silva, L.P. De Oliveira, E. M. Santos, W. T. Nakagawa, S. A. Junior, M. D. Valentin, B. M.Rossi, F. O. Ferreira // *Familial cancer*. – 2010. – T. 9. – №. 4. – C. 563-570.

30. Deng G. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / G. Deng, I. Bell, S. Crawley, J. Gum, J.P. Terdiman, B.A. Allen, B. Truta, M.H. Sleisenger, Y.S. Kim // *Clinical cancer research*. – 2004. – V. 10. – P. 191–195.

31. Edelstein D.L. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome / D.L. Edelstein, J. Axilbund, M. Baxter, L.M. Hyland, K. Romans, C.A.

Griffin, M. Cruz-Correa, F.M. Giardiello // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2011. – V. 9. – P. 340–343.

32. Elwood J. M. Epidemiology of endometrial cancer/J. M. Elwood, P. Cole, K. J. Rothman, Kaplan S.D. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1977. – T. 59. – №. 4. – C. 1055-1060.

33. Engel C. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ C. Engel, N. Rahner, K. Schulmann, E. Holinski-Feder, T.O. Goecke, H.K. Schackert, M. Kloor, V. Steinke, H. Vogelsang, G. Möslein, H. Görgens, S. Dechant, M.K. Doeberitz, J. Rüschoff, N. Friedrichs, R. Büttner, M. Loeffler, P. Propping, W. Schmiegel // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – T. 8. – №. 2. – C. 174-182.

34. Evans D. G. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers/ D.G. Evans, K.N. Gaarenstroom, D. Stirling, A. Shenton, L. Maehle, A. Dørum, M. Steel, F. Laloo, J. Apold, M.E. Porteous, H.F.A. Vasen, C. J. Asperen, P. Moller // *Journal of medical genetics*. – 2009. – T. 46. – №. 9. – C. 593-597.

35. Fink D. In vitro and in vivo resistance to cisplatin in cells that have lost DNA mismatch repair / D. Fink, H. Zheng, S. Nebel, P.S. Norris, S. Aebi, T.P. Lin, A. Nehmé, R.D. Christen, M. Haas, C.L. MacLeod, S.B. Howell // *Cancer research*. – 1997. – V. 57. – P.1841-1845.

36. Fischer F. 5-fluorouracil is efficiently removed from DNA by the base excision and mismatch repair systems / F. Fischer, K. Baerenfaller, J. Jiricny // *Gastroenterology*. – 2007. – V.133. – P. 1858-1868.

37. Giardiello F.M. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer / F.M. Giardiello, J.I. Allen, J.E. Axilbund, C.R. Boland, C.A. Burke, R.W. Burt, J.M. Church, J.A. Dornitz, D.A. Johnson, T. Kaltenbach, T.R. Levin, D.A. Lieberman, D.J. Robertson, S. Syngal, D.K. Rex // *Diseases of the colon and rectum*. – 2014. – V. 57. – P. 1025-1048.

38. Green R.C. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer / R.C. Green, P.S. Parfrey, M.O. Woods, H.B. Younghusband // *Journal of the national cancer institute*. – 2009. – V. 101. – P. 331–340.
39. Gruber S. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing / S. Gruber // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130. – P. 577-587.
40. Gryfe R. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer / R. Gryfe, H. Kim, E.T. Hsieh, M.D. Aronson, E.J. Holowaty, S.B. Bull, M. Redston, S. Gallinger // *New England journal of medicine*. – 2000. – V.342. – P. 69–77.
41. Guastadisegni C. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: meta-analysis of colorectal cancer survival data / C. Guastadisegni, M. Colafranceschi, L. Ottini, E. Dogliotti // *European journal of cancer*. – 2010. – V. 46. – P. 2788-2798.
42. Hampel H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset/ H. Hampel, J.A. Stephens, E. Pukkala, R. Sankila, L.A. Aaltonen, J.P. Mecklin, A. Chapelle // *Gastroenterology*. – 2005. – T. 129. – №. 2. – C. 415-421.
43. Hampel H. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer/ H. Hampel, W.L. Frankel, E. Martin, M. Arnold, K. Khanduja, P. Kuebler, M. Clendenning, Sotamaa K., T. Prior, J.A. Westman, J. Panescu, D. Fix, J. Lockman, J. LaJeunesse, I. Comeras, A. Chapelle // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – T. 26. – №. 35. – C. 5783.
44. Hendriks Y. M. C. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance/ Y.M.C. Hendriks, A. Wagner, H. Morreau, F. Menko, A. Stormorken, F. Quehenberger, L. Sandkuijl, P. Møller, M. Genuardi, H. Houwelingen, C. Tops, M. Puijtenbroek, P. Verkuijden, G. Kenter, A. Mil, H. Meijers-Heijboer, G.B. Tan, M.H. Breuning, R. Fodde, J.T. Winjen, A.H.J.T. Bröcker-Vriends, H. Vasen // *Gastroenterology*. – 2004. – T. 127. – №. 1. – C. 17-25.
45. Jacob S. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells /

S. Jacob, M. Aguado, D. Fallik, F. Praz // *Cancer research*. – 2001. – V. 61. – P. 6555-6562.

46. Järvinen H. J. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ H.J. Järvinen, M. Aarnio, H. Mustonen, K. Aktan–Collan, L.A. Aaltonen, P. Peltomäki, A. Chapelle, J.P. Mecklin // *Gastroenterology*. – 2000. – T. 118. – №. 5. – C. 829-834.

47. Jass J. R. Hereditary non-polyposis colorectal cancer—morphologies, genes and mutations/ J.R. Jass, S.M. Stewart, J. Stewart, M.R. Lanec // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 1994. – T. 310. – №. 1. – C. 125-133.

48. Jemal A. Cancer statistics, 2010/ A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2010. – T. 60. – №. 5. – C. 277-300.

49. Kastrinos F. Inherited Colorectal Cancer Syndromes / F. Kastrinos, S. Syngal // *Cancer journal*. – 2011. – V. 17. – P. 405–415.

50. Kastrinos F. Prediction models in Lynch syndrome/ F. Kastrinos, J. Balmana, S. Syngal // *Familial cancer*. – 2013. – T. 12. – №. 2. – C. 217-228.

51. Kastrinos F. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome / F. Kastrinos, B. Mukherjee, N. Tayob, F. Wang, J. Sparr, V.M. Raymond, P. Bandipalliam, E.M. Stoffel, S.B. Gruber, S. Syngal // *Journal of the American medical association*. – 2009. – V. 302. – P. 1790–1795.

52. Kim G. P. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute–National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study/ G.P. Kim, L. H. Colangelo, H. S. Wieand, S. Paik, I.R. Kirsch, N. Wolmark, C. J. Allegra // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – T. 25. – №. 7. – C. 767-772.

53. Kim T. J. Survival outcome and risk of metachronous colorectal cancer after surgery in Lynch syndrome/ T. J. Kim, E. R. Kim, S. N. Hong, Y.H. Kim, J.W. Huh, Y.A. Park, Y.B. Cho, S.H. Yun, H.C. Kim, W.Y. Lee, K. Kim, K. Kim, D.K. Chang // *Annals of surgical oncology*. – 2017. – T. 24. – №. 4. – C. 1085-1092.

54. Kudenchuk P. J. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest/ P. J. Kudenchuk, S. P. Brown, M. Daya, T. Rea, G. Nichol, L. J. Morrison, B. Leroux, C. Vaillancourt, L. Wittwer, C. W. Callaway, M.D., J. Christenson, D. Egan // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – T. 374. – №. 18. – C. 1711-1722.
55. Le D.T. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency / D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Luber, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhaijee // *New England journal of medicine*. – 2015. – V. 372. – P. 2509–2520.
56. Leach F. S. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ Leach F.S., Nicolaides N.C., Papadopoulos N., Liu B., Jen J., Parsons R., Peltomäki P., Sistonen P., Aaltonen L.A., Nyström-Lahti M., Guan X.-Y., Zhang J., Meltzer P.S., Yu J.W., Kao F.T., Chen D.J., Cerosaletti K.M., Fournier R.E.K., Vogelstein B. // *Cell*. – 1993. – T. 75. – №. 6. – C. 1215-1225.
57. Loeb L. A. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer/ L. A. Loeb // *Cancer Research*. – 1994. – T. 54. – №. 19. – C. 5059-5063.
58. Lynch H. T. Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds/ H. T. Lynch, M. W. Shaw, C. W. Magnuson // *Archives of internal medicine*. – 1966. – T. 117. – №. 2. – C. 206-212.
59. Lynch H. T. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015/ H.T. Lynch, C.L. Snyder, T.G. Shaw, C.D. Heinen, M.P. Hitchins // *Nature Reviews Cancer*. – 2015. – T. 15. – №. 3. – C. 181.
60. Lynch H.T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). Clinical description of resource / H.T. Lynch, W. Kimberling, W.A. Albano, J.F. Lynch, K. Biscone, G.S. Schuelke, A.A. Sandberg, M. Lipkin, E.E. Deschner, Y.B. Mikol // *Cancer*. – 1985. – V. 56. – P. 934–938.
61. Lynch H.T. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome / H.T. Lynch, P.M. Lynch, J. Pester, R.M. Fusaro // *Archives of internal medicine*. – 1981. – V. 141. – P. 607–611.

62. Lynch P. M. Hereditary proximal colonic cancer/ P.M. Lynch, H.T. Lynch, R.E. Harris //Diseases of the Colon & Rectum. – 1977. – Т. 20. – №. 8. – С. 661-668.
63. Ma H. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer/L.A.A. Brosens, J. A. Offerhaus, F.M. Giardiello, W.W.J. de Leng, E.A. Montgomery//Pathology. – 2018. – Т. 50. – №. 1. – С. 49-59.
64. Miyaki M. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ M. Miyaki, M. Konishi, K. Tanaka, R. Kikuchi-Yanoshita, M. Muraoka, M. Yasuno, T. Igari, M. Koike, M. Chiba, T. Mori //Nature genetics. – 1997. – Т. 17. – №. 3. – С. 271.
65. Mueller-Koch Y. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer / Y. Mueller-Koch, H. Vogelsang, R. Kopp, P. Lohse, G. Keller, D. Aust, M. Muders, M. Gross, J. Daum, U. Schiemann, M. Grabowski, M. Scholz, B. Kerker, I. Becker, G. Henke, E. Holinski-Feder // Gut. – 2005. – V. 54. – P. 1733–1740.
66. Muir E. G. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face/ E.G. Muir, A.J.Y. Bell, K.A. Barlow //British Journal of Surgery. – 1967. – Т. 54. – №. 3. – С. 191-195.
67. NCCN Guidelines Version 1.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf
68. Nicolaides N. C. Mutations of two P/WS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer/ N.C. Nicolaides, N. Papadopoulos, B. Liu, Y.F. Weit, K.C. Carter, S.M. Ruben, C.A. Rosen, W.A. Haseltine, R.D. Fleischmann, C.M. Fraser, Adams M.D., J.C. Venter, M.G. Dunlop, S.R. Hamilton, G.M. Petersen, A. Chapelle, B. Vogelstein, K.W. Kinzler //Nature. – 1994. – Т. 371. – №. 6492. – С. 75.
69. Palomaki G. E. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome/ G.E. Palomaki, M.R. McClain, S. Melillo, H.L. Hampel, S.N. Thibodeau //Genetics in Medicine. – 2009. – Т. 11. – №. 1. – С. 42.
70. Papadopoulos N. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer/ N. Papadopoulos, N.C. Nicolaides, Y.F. Wei, S.M. Ruben, K.C. Carter, C.A. Rosen, W.A.

Haseltine, R.D. Fleischmann, C.M. Fraser, M.D. Adams //Science. – 1994. – T. 263. – №. 5153. – C. 1625-1629.

71. Paraf F. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases?/ F. Paraf, S. Jothy, E.G. Van Meir //Journal of clinical oncology. – 1997. – T. 15. – №. 7. – C. 2744-2758.

72. Parry S. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery/ S.Parry, A.K. Win, B. Parry, F.A. Macrae, L.C. Gurrin, J.M. Church, J. A. Baron, G.G. Giles, B.A. Leggett, I. Winship, L. Lipton, G.P. Young, J.P. Young, C.J. Lodge, M.C. Southey, P.A. Newcomb, L.L. Marchand, R.W. Haile, N.M. Lindor, S. Gallinger, J.L. Hopper, M.A. Jenkins // Gut. – 2011. – T. 60. – №. 7. – C. 950-957.

73. Peltomäki P. Update on Lynch syndrome genomics/ P. Peltomäki //Familial cancer. – 2016. – T. 15. – №. 3. – C. 385-393.

74. Pérez-Cabornero L. Genotype–phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome / L. Pérez-Cabornero, M. Infante, E. Velasco, E. Lastra, C. Miner, M. Durán // International journal of colorectal disease. – 2013. – V. 28. – P.1195–1201.

75. Ponti G. Muir-torre syndrome/ G. Ponti, M. P de Leon.//The lancet oncology. – 2005. – T. 6. – №. 12. – C. 980-987.

76. Provenzale D. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology/ D. Provenzale, S. Gupta, D.J. Ahnen et al. //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2016. – T. 14. – №. 8. – C. 1010-1030.

77. Rahmi G. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study/ S. Parry, A. K. Win, B. Parry, F.A. Macrae, L.C. Gurrin, J.M. Church, J.A. Baron, G.G. Giles, B. A Leggett, I. Winship, L.Lipton, G.P. Young, J.P. Young, C.J. Lodge, M.C. Southey, P.A. Newcomb, L.L. Marchand, R.W. Haile, N.M. Lindor, S.Gallinger, J.L. Hopper, M.A. Jenkins //The American journal of gastroenterology. – 2015. – T. 110. – №. 2. – C. 288.

78. Rahner N. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) / N. Rahner, V. Steinke, B. Schlegelberger, S. Olschwang, F. Eisinger, P. Hutter // *European journal of human genetics*. – 2010. – V. 18. – P. 232.
79. Rozanska-Kudelska M. Evaluation of tumor microsatellite instability in laryngeal cancer using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR/ M. Rózanska-Kudelska, I. Walenczak, W. Pepinski, A. Sieskiewicz, M. Skawronska // *Advances in Medical Sciences*. – 2008. – T. 53. – №. 1. – C. 59.
80. Salovaara R. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ R. Salovaara, A. Loukola, P. Kristo, H. Kääriäinen, H. Ahtola, M. Eskelinen, N. Härkönen, R. Julkunen, E. Kangas, S. Ojala, J. Tulikoura, E. Valkamo, H. Järvinen, J. P. Mecklin, L.A. Aaltonen, A. Chapelle // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – T. 18. – №. 11. – C. 2193-2200.
81. Schmeler K. M. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome/ K.M. Schmeler, H.T. Lynch, L. Chen, M.F. Munsell, P.T. Soliman, M.B. Clark, M.S. Daniels, K.G. White, S.G. Boyd-Rogers, P.G. Conrad, K.Y. Yang, M.M. Rubin // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – T. 354. – №. 3. – C. 261-269.
82. Senter L. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations / L. Senter, M. Clendenning, K. Sotamaa, H. Hampel, J. Green, J.D. Potter, A. Lindblom, K. Lagerstedt, S.N. Thibodeau, N.M. Lindor, J. Young, I. Winship, J.G. Dowty, D.M. White, J.L. Hopper, L. Baglietto, M.A. Jenkins, A. de la Chapelle // *Gastroenterology*. – 2008. – V. 135. – P. 419–428.
83. Shiovitz S. Characterisation of Familial Colorectal Cancer Type X, Lynch syndrome, and non-familial colorectal cancer/ S. Shiovitz, W. K. Copeland, M.N. Passarelli, A.N. Burnett-Hartman, W. M. Grady, J. D. Potter, S. Gallinger, D.D. Buchanan, C. Rosty, A. K. Win, M. Jenkins, S. N. Thibodeau, R. Haile, J. A. Baron, L. L. Marchand, P. A. Newcomb, N. M. Lindor // *British journal of cancer*. – 2014. – T. 111. – №. 3. – C. 598.
84. South C.D. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families / C.D. South, H. Hampel, I. Comeras, J.A. Westman, W.L. Frankel, A. de la Chapelle // *Journal of the national cancer institute*. – 2008. – V. 100. – P. 277-281.

85. Stoffel E.M. Adenomas in young patients: what is the optimal evaluation? / E.M. Stoffel, S. Syngal // American journal of gastroenterology. – 2005. – V. 100. – P. 1150–1153.
86. Stuckless S. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation / S. Stuckless, J. Green, L. Dawson, B. Barrett, M.O. Woods, E. Dicks, P.S. Parfrey // Clinical genetics. – 2013. – V. 83. – P. 359–364.
87. Syngal S. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1 / S. Syngal, E.A. Fox, C. Eng, R.D. Kolodner, J.E. Garber // Journal of medical genetics. – 2000. – T. 37. – №. 9. – С. 641-645.
88. The human gene mutation database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff (HGMD) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
89. The international society for gastrointestinal hereditary tumours (InSiGHT) database. [Электронный ресурс]. URL: <https://insight-database.org>
90. Torre D. Multiple sebaceous tumors / D. Torre // Arch Dermatol. – 1968. – T. 98. – С. 549-551.
91. Torre L. A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F.B. Rebecca, L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal // CA: a cancer journal for clinicians. – 2015. – T. 65. – №. 2. – С. 87-108.
92. Turcot J. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases / J. Turcot, J. P. Després, F. S. Pierre // Diseases of the Colon & Rectum. – 1959. – T. 2. – №. 5. – С. 465-468.
93. Umar A. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability / A. Umar, C. R. Boland, J. P. Terdiman, S. Syngal, A. Chapelle, J. Rüschoff, R. Fishel, N. M. Lindor, L. J. Burgart, R. Hamelin, S. R. Hamilton, R. A. H. J. Jass, A. Lindblom, H. T. Lynch, P. Peltomaki, S. D. Ramsey, M. A. Rodriguez-Bigas, H. F. A. Vasen, E. T. Hawk, J. C. Barrett, A. N. Freedman, S. Srivastava // Journal of the National Cancer Institute. – 2004. – T. 96. – №. 4. – С. 261-268.

94. Vasen H. F. A. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis/ H.F.A. Vasen, J.T. Wijnen, F.H. Menko, J.H. Kleibeuker, B.G. Taal, G. Griffioen, F.M. Nagengast, E.H. Meijers-Heijboer, L. Bertario, L. Varesco, M.L. Bisgaard, J. Mohr, R. Fodde, P.M. Khan //Gastroenterology. – 1996. – T. 110. – №. 4. – C. 1020-1027.
95. Vasen H. F. A. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families/ H.F.A. Vasen, A. Stormorken, F.H. Menko, F.M. Nagengast, J.H. Kleibeuker, G. Griffioen, B.G. Taal, P. Moller, J.T. Wijnen//Journal of Clinical Oncology. – 2001. – T. 19. – №. 20. – C. 4074-4080.
96. Vasen H. F. A. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC/ H.F.A.Vasen, P.Watson, J.–P. Mecklin, H.T. Lynch //Gastroenterology. – 1999. – T. 116. – №. 6. – C. 1453-1456.
97. Vasen H. F. A. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome/ H.F.A. Vasen, M. Abdirahman, R. Brohet, A.M.J. Langers, J.H. Kleibeuker, M. Kouwen, J.J. Koornstra, H. Boot, A. Cats, E. Dekker, S. Sanduleanu, J.W. Poley, J.C.H. Hardwick, W.H. de Vos tot Nederveen Cappel, A. E. van der Meulen–de Jong, T. G. Tan, M.A.J.M. Jacobs, F. L. A. Mohamed, S. Y. de Boer, P. C. van de Meeberg, M.L. Verhulst, J. M. Salemans, N. van Bentem, B. D. Westerveld, J. Vecht, F. M. Nagengast//Gastroenterology. – 2010. – T. 138. – №. 7. – C. 2300-2306.
98. Vasen H.F. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer) / H.F. Vasen, G. Möslein, A. Alonso, I. Bernstein, L. Bertario, I. Blanco, J. Burn, G. Capella, C. Engel, I. Frayling, W. Friedl, F.J. Hes, S. Hodgson, J.P. Mecklin, P. Møller, F. Nagengast, Y. Parc, L. Renkonen-Sinisalo, J.R. Sampson, A. Stormorken, J. Wijnen // Journal of medical genetics. – 2007. – V. 44. – P. 353–362.
99. Vasen H.F. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts / H.F. Vasen, I. Blanco, K. Aktan-Collan, J.P. Gopie, A. Alonso // Gut. – 2013. – V. 62. – P. 812–823.

100. Vasen H.F. The international Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer / H.F. Vasen, J.P. Mecklin, P.M. Khan, H.T. Lynch // Diseases of the colon and rectum. – 1991. – V.34. – P. 424–425.

101. Vilar E. Microsatellite instability due to hMLH1 deficiency is associated with increased cytotoxicity to irinotecan in human colorectal cancer cell lines/ E. Vilar, M. Scaltriti, J. Balmaña, C. Saura, M. Guzman, J. Arribas, J. Baselga, J. Taberero//British journal of cancer. – 2008. – T. 99. – №. 10. – C. 1607.

102. Warthin A. S. Heredity with reference to carcinoma: as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913/ A. S. Warthin //Archives of Internal Medicine. – 1913. – T. 12. – №. 5. – C. 546-555.

103. Watson J. D. Molecular structure of nucleic acids/ J. D. Watson, F.H.C. Crick// Nature. – 1953. – T. 171. – №. 4356. – C. 737-738.

104. Watson P. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome/ P. Watson, H. F.A. Vasen, J.P. Mecklin, I. Bernstein, M. A. Heikki, J. Järvinen, T. Myrhøj, L. Sunde, J. T. Wijnen, H. T. Lynch //International journal of cancer. – 2008. – T. 123. – №. 2. – C. 444-449.

105. Watson P. The tumor spectrum in HNPCC/ P. Watson, H.T. Lynch //Anticancer research. – 1994. – T. 14. – №. 4B. – C. 1635-1639.

106. Wells K. Hereditary colorectal cancer syndromes/ K. Wells, P.E. Wise //Surgical Clinics. – 2017. – T. 97. – №. 3. – C. 605-625.

107. Win A. K. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study/ A.K. Win, J.P. Young, N.M. Lindor, K.M. Tucker, D.J. Ahnen, G.P. Young, D.D. Buchanan, M.C. Clendenning, G.G. Giles, I. Winship, F.A. Macrae, J. Goldblatt, M.C. Southey, J. Arnold, S.N. Thibodeau, S.R. Gunawardena, B. Bapat, J.A. Baron, G. Casey, S. Gallinger, L. L. Marchand, P. A. Newcomb, R. W. Haile, J. L. Hopper, M. A. Jenkins//Journal of Clinical Oncology. – 2012. – T. 30. – №. 9. – C. 958.

108. Win A.K. Risk of metachronous colorectal cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers / A.K. Win, S. Parry, B. Parry, M.F. Kalady, F.A. Macrae, D.J. Ahnen, G.P. Young, L. Lipton, I. Winship, A. Boussioutas,

J.P. Young, D.D. Buchanan, J. Arnold, L. Le Marchand, P.A. Newcomb, R.W. Haile, N.M. Lindor, S. Gallinger, J.L. Hopper, M.A. // *Jenkins annals of surgical oncology*. – 2013. – V. 20. – P. 1829–1836.

109. Xiong H.Y. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease / H.Y. Xiong, B. Alipanahi, L.J. Lee, H. Bretschneider, D. Merico, R.K. Yuen, Y. Hua, S. Gueroussov, H.S. Najafabadi, T.R. Hughes, Q. Morris, Y. Barash, A.R. Krainer, N. Jojic, S.W. Scherer, B.J. Blencowe, B.J. Frey // *Science*. – 2015. – V. 347. – P. 1-20.

110. Yang K. Y. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) families/ K. Y. Aaron, B. Caughey, S. E. Little, M. K. Cheung, L.M. Chen // *Familial cancer*. – 2011. – T. 10. – №. 3. – C. 535-543.