

## Клинико-генетические аспекты дифференциальной диагностики наследственного неполипозного колоректального рака

А.В. Семьянихина<sup>1</sup>, А.О. Расулов<sup>2</sup>, Л.Н. Любченко<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Александра Владимировна Семьянихина alexandra\_silina@mail.ru

Синдром Линча долгое время являлся синонимом наследственного неполипозного колоректального рака, однако после картирования генов системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) и выделения синдрома Линча в самостоятельную единицу в группе наследственного неполипозного колоректального рака определен ряд схожих синдромов, фенотипически мимикрирующих с наиболее частым наследственным вариантом рака толстой кишки, но генетически представляющих собой гетерогенную группу. В настоящей статье описаны современные представления о клинических и генетических характеристиках синдрома Линча и подобных ему состояний.

**Ключевые слова:** синдром Линча, Линч-подобный синдром, наследственный неполипозный колоректальный рак, рак толстой кишки

**Для цитирования:** Семьянихина А.В., Расулов А.О., Любченко Л.Н. Клинико-генетические аспекты дифференциальной диагностики наследственного неполипозного колоректального рака. Успехи молекулярной онкологии 2019;6(2):21–7.

DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-21-27

### Clinical and genetic aspects of differential diagnostics of hereditary non-polyposis colorectal cancer

A.V. Semyanikhina<sup>1</sup>, A.O. Rasulov<sup>2</sup>, L.N. Lyubchenko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Lynch syndrome was synonymous with hereditary non-polyposis colorectal cancer for a long time, however, mapping of the DNA mismatch repair (MMR) genes has led to distinguish Lynch syndrome as an independent syndromic unit from a number of Lynch-like syndromes that phenotypically mimic with the most frequent hereditary variant of colon cancer but genetically representing quite a heterogeneous group. This article presents up to date clinical and genetic characteristics of Lynch syndrome and Lynch-like conditions.

**Key words:** Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, colorectal cancer, hereditary non-polyposis colorectal cancer

**For citation:** Semyanikhina A.V., Rasulov A.O., Lyubchenko L.N. Clinical and genetic aspects of differential diagnostics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2019;6(2):21–7.

В подавляющем большинстве случаев (~70 %) рак толстой кишки (РТК) является спорадическим, т.е. обусловленным чередой молекулярно-генетических изменений в клетках эпителия толстой кишки [1, 2]. Примерно у трети больных РТК удается проследитьотягощенный онкологический семейный анамнез, но лишь у 2–3 % диагностируют герминальный дефект, ассоциированный с наследственным вариантом колоректального рака, самым частым из которых является синдром Линча (СЛ), составляющий 2–4 % всех случаев РТК [2, 3].

В целом наследственный неполипозный колоректальный рак можно условно подразделить на 2 группы:

вариант с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI) и герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) и наследственный рак с интактной системой репарации, т.е. с отсутствием MSI [4]. В 1-ю группу входят СЛ и синдром конститутивного дефицита в системе репарации (биаллельная герминальная инактивация генов системы MMR). Вторая группа включает синдром, ассоциированный с мутациями в генах *POLE*, *POLD1*, и семейный колоректальный рак типа X (СКРТХ).

Подтверждение генетического диагноза позволяет определить стратегию клинического наблюдения

и профилактики, лечения и прогнозирования течения заболевания у больных наследственным неполипозным колоректальным раком и их родственников.

### Синдром Линча (OMIM 120435)

Синдром Линча – высокопенетрантный аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, ассоциированный с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, в первую очередь РТК, а также рака эндометрия у женщин [5]. Впервые синдром описан в 1966 г. Генри Линчем и соавт. [6]. Позднее был предложен термин «неполипозный колоректальный рак» в целях дифференцирования данного состояния и полипозных вариантов РТК. В 1984 г. название «синдром Линча» было окончательно закреплено и используется по настоящее время в клинической практике [7]. Ежегодно в мире диагностируется около 36–60 тыс. случаев РТК, ассоциированных с СЛ [8]. По данным популяционных исследований, СЛ диагностируют в 1 из 35 и в 1 из 56 вновь зарегистрированных случаев РТК и рака тела матки (РТМ) соответственно [9, 10].

Риск развития РТК в составе СЛ составляет 52–82 % по сравнению с общепопуляционным, где данный показатель составляет около 5 % [11, 12]. РТМ является 2-й самой частой злокачественной опухолью с 40–60 % риском манифестации у женщин [11]. В структуре общей заболеваемости РТМ у женщин на долю Линч-ассоциированных форм приходится около 2–3 % [10, 13]. Другие ЗНО, встречающиеся в составе СЛ, а также риски их развития представлены в таблице.

С внедрением в научную клиническую практику технологий секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) спектр ЗНО, ассоциированных с СЛ, продолжает расширяться. Так, в исследовании L.A. Schwark и соавт. представлены данные о соматическом и герминальном профилях более 15 тыс. образцов опухолей различной локализации. Показано, что почти половина ЗНО с высоким уровнем MSI и герминальными мутациями в генах системы MMR не относились к РТК или РТМ, но представляли собой широкий спектр ЗНО, включая опухоли, не относящиеся к СЛ. Среди последних выявлены мягкотканые саркомы, мезотелиомы, герминогенные опухоли, меланома, опухоли центральной нервной системы и др. [14].

Тем не менее новообразования толстой кишки остаются ведущим клиническим проявлением СЛ. Для Линч-ассоциированного РТК характерно классическое развитие злокачественной опухоли из предшествующей аденомы (тубулярной, реже – villous или тубуло-villous) с интервалом развития около 5 лет. При спорадическом РТК средний временной интервал эволюции аденомы в рак составляет 10 лет [15, 16]. В последнее время теория молекулярного патогенеза РТК у пациентов с СЛ претерпела изменения в пользу феномена dMMR (DNA mismatch repair deficiency) как позднего молекулярно-генетического события, в то

время как на ранних этапах Линч-ассоциированные полипы возникают и развиваются аналогично спорадическим. Биаллельное выключение генов MMR-системы, происходящее на поздних этапах, как отмечено ранее, приводит к накоплению соматических мутаций (в том числе MSI), что, в свою очередь, значительно ускоряет развитие опухоли до инвазивного рака [17].

Рак толстой кишки как компонент СЛ характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей [1, 4, 5, 18]:

- средний возраст манифестации РТК составляет 45–50 лет;
- тенденция к правосторонней локализации опухолевого очага (в более молодом возрасте – поражение дистальных отделов ободочной и прямой кишки);
- повышенный риск развития синхронных и метасинхронных ЗНО толстой кишки (16 и 41 % соответственно к 10 и 20 годам наблюдения после диагностирования первичной опухоли);
- наличие единичных полипов толстой кишки (для СЛ нехарактерно множественное полипозное поражение, однако единичные полипы могут встречаться и появляться на протяжении жизни);
- морфологически Линч-ассоциированный РТК характеризуется вариабельной гистологической картиной: наряду с классическими аденокарциномами кишечного типа наблюдается высокая частота муцинозных аденокарцином, медулярного и перстневидноклеточного рака;
- высокий процент образований с низкой степенью дифференцировки;
- наличие муцинозного компонента и перстневидных клеток в опухоли;
- лимфоцитарная инфильтрация опухоли.

В 1993 г. герминальные мутации в гене *MSH2* впервые описаны как этиологический фактор развития СЛ [19]. В последующем были открыты другие ключевые звенья системы MMR: гены *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, наследуемые мутации в которых наряду с утратой экспрессии гена *MSH2* вследствие протяженных делеций в гене *EPCAM* задействованы в канцерогенезе ЗНО у пациентов с СЛ [1, 20, 21]. Примерно в 80–90 % случаев патологические изменения затрагивают гены *MLH1* и *MSH2*, в 6–10 % – *MSH6*, гораздо реже – *PMS2* и *EPCAM*. В зависимости от генотипа риски развития ЗНО в составе СЛ разнятся. У пациентов-носителей патологического генотипа *MLH1* в подавляющем большинстве случаев доминируют опухоли толстой кишки, тогда как *MSH2*-генотип характеризуется более высокой частотой ЗНО внекишечных локализаций [22]. Герминальные мутации в гене *MSH6* ассоциированы с меньшим риском развития РТК и более высоким риском РТМ по сравнению с изменениями в генах *MLH1* и *MSH2*. Наиболее показательны различия для носителей патологического генотипа в *PMS2*, риск РТК в данном случае не превышает 15–20 %, риск РТМ – 15 %, а средний возраст

Риск развития различных ЗНО в составе синдрома Линча (адаптировано из [18])

Risk of development of various MTs in LS (adapted from [18])

ЗНО MT	Общепопуляционный риск, % Populational risk, %	MLH1/MSH2 [11, 12]		MSH6 [12, 23]		PMS2 [24]	
		Риск, % Risk, %	Средний возраст манифеста- ции, лет Mean age of manifes- tation, years	Риск, % Risk, %	Средний возраст манифеста- ции, лет Mean age of manifes- tation, years	Риск, % Risk, %	Средний возраст манифеста- ции, лет Mean age of manifestation, years
Рак толстой кишки Colon cancer	4,5	52–82	44–61	10–22	54	15–20	61–66
Рак тела матки Uterine cancer	2,7	25–60	48–62	16–26	55	15	49
Рак желудка Stomach cancer	<1	8–13	56	≤3	63	+	70–78
Рак яичников Ovarian cancer	1,6	≤24 [12, 25]	43–45	1 [12, 25]	46	+	42
ЗНО гепатобилиарной системы MTs of the hepatobiliary system	<1	1–4	50–57	н/д na	н/д na	+	н/д na
ЗНО мочевыводящей системы MTs of the urinary system	<1	1–7 [26]	54–60	<1	65	+	н/д na
ЗНО тонкой кишки MTs of the small intestine	<1	3–6	47–49	н/д na	54	+	59
Опухоли головного мозга Brain tumors	<1	1–3	~50	н/д na	н/д na	+	45
Опухоли сальных желез Tumors of the sebaceous glands	<1	1–9	н/д na	н/д na	н/д na	н/д na	н/д na
Опухоли поджелудочной железы Pancreatic tumors	<1	1–6 [27]	н/д na	н/д na	н/д na	н/д na	н/д na

**Примечание.** ЗНО – злокачественное новообразование; н/д – нет данных; «+» – кумулятивный риск развития рака почки, рака желудка, рака яичников, рака тонкой кишки, рака мочеочника и ЗНО головного мозга составляет 6 % к 70-летнему возрасту [24].  
**Note.** MTs – malignant tumor; LS – Lynch syndrome; na – not available; “+” – cumulative risk of renal, stomach, ovarian, intestinal, ureteral cancers and brain tumors is 6 % by the age of 70 years [24].

манифестации РТК приходится на 6–7-е десятилетие жизни [24].

Совокупность анамнестических, клинических и морфологических данных позволяет на первичном этапе идентифицировать пациентов с формально-генетическим диагнозом СЛ. Согласно разработанным международным критериям «Амстердам II» СЛ можно предполагать у пациентов с РТК или любым другим/другими ЗНО в составе СЛ (РТК, рак тонкой кишки, рак мочеочника, рак почки), при наличии не менее 3 родственников со ЗНО из спектра СЛ, а также при соответствии следующим критериям [28]:

- наличие 1 пораженного родственника I степени родства;
- накопление ЗНО не менее чем в 2 поколениях;
- наличие не менее 1 родственника со ЗНО из спектра СЛ с манифестацией заболевания в возрасте до 50 лет;
- все ЗНО должны быть верифицированы морфологически;

- семейный аденоматозный полипоз должен быть исключен.

Примерно в 50 % случаев у пациентов с подозрением на СЛ при клинико-анамнестическом соответствии критериям «Амстердам II» будет выявлен герминальный дефект в системе генов MMR. Согласно последним представленным статистическим данным 68 % больных с СЛ будут пропущены на додиагностическом этапе в связи с их несоответствием критериям «Амстердам II» [29].

Патологические изменения в системе MMR приводят к появлению микросателлитной нестабильности, характеризующейся изменением числа микросателлитных повторов в опухолевой ДНК. MSI играет важную роль в регуляции клеточного цикла, дифференцировки, апоптоза и ответа на специфическое лечение. Более чем в 90 % случаев РТК в составе СЛ характеризуется высоким уровнем MSI (MSI-High), тогда как в спорадических опухолях этот показатель составляет 10–15 % [1]. Диагностическое значение статуса MSI-Low для исключения СЛ

остаётся неясным, часто этот показатель встречается при соматической инактивации гена *MSH3* [30].

Иммуногистохимическая (ИГХ) оценка MSI в образцах РТК позволяет выявлять отсутствие или снижение экспрессии генов системы MMR, при этом часто диагностируют сочетанное «выключение» (отсутствие экспрессии) *MSH2* с *MSH6* либо *MLH1* с *PMS2*. Изолированная потеря экспрессии одного из генов *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* специфична для СЛ. Изменение экспрессии гена *MLH1* в 12 % спорадических форм РТК может быть обусловлено метилированием его промоторной области и ассоциировано с CIMP-фенотипом и соматическими мутациями в гене *BRAF*, наличие которых ставит под сомнение диагноз СЛ у пациента.

Для более эффективного клинического отбора пациентов с подозрением на СЛ были разработаны, а позже пересмотрены и дополнены критерии Бетезда [31]. Согласно этим критериям ИГХ-исследование в целях оценки экспрессии генов системы MMR или анализ статуса MSI при ПЦП-тестировании должны выполняться в случаях:

- РТК, диагностированного в возрасте моложе 50 лет;
- синхронного, метакронного РТК или сочетания РТК с другими ЗНО из спектра СЛ;
- РТК с гистологическими особенностями у пациента в возрасте до 60 лет: с лимфоидной инфильтрацией с фолликулами (крупноподобными изменениями), с муцинозной или перстневидноклеточной дифференцировкой опухоли, с медулярным подтипом РТК;
- если пациент с РТК имеет отягощенный семейный анамнез: родственника, страдавшего ЗНО из спектра СЛ в возрасте до 50 лет, либо 1 родственника с Линч-ассоциированным заболеванием, независимо от возраста манифестации ЗНО.

Критерии Бетезда чувствительнее Амстердамских, однако они не позволяют отобрать для дальнейшей диагностики 50 % больных с СЛ [18]. В одном из исследований герминальные мутации в генах *MLH1* и *MSH2* были выявлены только в 65 % случаев РТК, которые соответствовали критериям Бетезда [32].

Разработаны также статистические модели, определяющие риск диагноза СЛ у пациентов. К ним относятся PREMM5 [33], MMRpredict [34] и MMRpro [35]. Данные программы эффективны и у здоровых лиц из группы риска в случае отягощенного онкологического семейного анамнеза и невозможности оценки MSI на опухолевом материале ввиду его отсутствия.

В 2016 г. в обновленных рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) предложен универсальный скрининг СЛ для всех вновь диагностированных случаев РТК с оценкой статуса MSI либо посредством ПЦП-тестирования, либо ИГХ-исследования [18].

### Линч-подобный синдром

К истинному Линч-подобному синдрому (ЛПС) принято относить РТК с биаллельной соматической

инактивацией генов системы MMR при отсутствии герминальных мутаций, метилирования промоторной области гена *MLH1* и других признаков зубчатого канцерогенеза (по аналогии с СЛ при ЛПС опухолям толстой кишки предшествуют классические тубуло-виллезные аденомы с диким типом гена *BRAF*) [4]. Существует не менее 4 возможных молекулярных механизмов ЛПС:

- герминальные мутации в других генах (не MMR), приводящие к развитию MSI;
- герминальные мутации в системе MMR-генов, не определяемые стандартными молекулярно-генетическими методами;
- биаллельные соматические мутации в системе MMR-генов;
- мозаицизм, не выявляемый в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови [36].

В среднем на долю ЛПС приходится около 50–60 % всех случаев РТК с MSI-High [37–39]. В работе M. Antelo и соавт. из 14 больных РТК с MSI-High в возрасте до 50 лет СЛ подтвержден только у 43 % пациентов, а в 57 % случаев диагностирован ЛПС [37].

### Синдром конститутивного дефицита в системе репарации (синдром биаллельной инактивации генов системы репарации неспаренных оснований, constitutional (biallelic) mismatch repair deficiency syndrome, C (B) MMRD) (OMIM 276300)

Данный синдром является редкой наследственной патологией, обусловленной биаллельной инактивацией генов системы MMR и ассоциированной с повышенным риском развития и манифестацией ЗНО в парадоксально раннем возрасте. Заболевание развивается при наследовании от обоих родителей инактивирующих герминальных мутаций, которые в подавляющем большинстве случаев встречаются в генах *MSH6* и *PMS2*. При этом сами родители зачастую являются «здоровыми» носителями патологического генотипа без проявления признаков СЛ вследствие невысокой пенетрантности указанных генов в гетерозиготном состоянии [12, 23, 24]. По данным международного консорциума CMMRD, при анализе 20 родословных больных с синдромом CMMRD в анамнезе ни у одного из родителей пациентов онкологический диагноз за период наблюдения не регистрировали [40].

Клинические проявления синдрома CMMRD включают опухолевые поражения головного мозга, РТК и другие ЗНО желудочно-кишечного тракта, гемобласты (лейкозы и лимфомы – чаще Т-клеточные варианты) с манифестацией ЗНО в раннем детском возрасте при наиболее агрессивном варианте течения указанного синдрома. Другие, реже встречающиеся ЗНО – рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса и нейробластомы.

В детском возрасте опухоли головного мозга являются самыми частыми проявлениями синдрома CMMRD [41]. Среди гистологических вариантов доминируют глиомы

высокой степени злокачественности, реже нейроэктодермальные опухоли и медуллобластомы.

Аденоматозные полипы толстой и тонкой кишки являются характерной чертой данного синдрома. Число полипов варьирует от единичных до 50. Описаны случаи полипозного поражения желудка [42]. По сравнению с синдромом ювенильного полипоза, который проявляется достаточно рано эпизодами безболевых ректальных кровотечений [43], аденоматозные полипы при CMMRD бессимптомны. При этом для таких полипов характерна быстрая опухолевая прогрессия, закономерная для всех dMMR-опухолей [20, 21].

Примерно в 2/3 случаев у пациентов с синдромом CMMRD диагностируют РТК, средний возраст манифестации которого составляет 16 лет [40–42]. В отличие от СЛ РТК у больных с CMMRD чаще диагностируют в левых отделах толстой кишки [44].

Практически все случаи CMMRD сопровождаются кожными проявлениями в виде пятен цвета «кофе с молоком», что может фенотипически имитировать нейрофиброматоз I типа. Пятна при CMMRD имеют характерные черты, позволяющие отличить их от классических факоматозных: на гиперпигментированном фоне отмечаются частые малопигментированные участки, при этом границы пятен нечеткие с диффузным распределением пигмента [40].

Спектр опухолевого поражения CMMRD необходимо дифференцировать с синдромом Ли–Фраумени и семейным аденоматозным полипозом. Так, сочетание опухолевого поражения головного мозга и полипоза толстой кишки составляет «ядро» синдрома Тюрко, впервые описанного J. Turcot и соавт. в 1959 г. [45]. В молекулярном патогенезе данного синдрома можно условно выделить 2 ведущих механизма. Согласно F. Paraf и соавт. синдром Тюрко, или ВТР-синдром (Brain Tumor-Poliposis), можно классифицировать как ВТР I типа с ранней манифестацией злокачественных глиом и полипов толстой кишки без тотального полипозного поражения, обусловленного нарушениями в системе генов MMR, и ВТР II типа, при котором опухоли головного мозга (чаще медуллобластомы) в сочетании с классическими кишечными проявлениями у пациентов являются следствием синдрома семейного аденоматозного полипоза, ассоциированного с герминальными мутациями в гене *APC* [46].

Аналогично СЛ, для CMMRD характерен высокий уровень MSI ввиду патологических изменений в системе MMR. В ряде исследований было показано, что у пациентов с первично-множественными ЗНО в составе CMMRD выявляется различный статус MSI в зависимости от локализации опухоли [41, 42]. Так, стабильный уровень экспрессии генов системы репарации MMR характерен для опухолей головного мозга и гемобластозов [41]. В аденомах с низкой степенью дисплазии чаще выявляется MSS, а в аденомах с высокой — MSI-High. Низкая информативность оценки MSI с помощью ПЦП-диагностики в качестве скринингового метода для исключения

CMMRD позволяет рассматривать ИГХ-оценку экспрессии генов системы MMR в качестве первичного теста при верификации генетического диагноза [40, 41]. При этом ДНК-тестирование герминальных мутаций в генах системы MMR не всегда позволяет выявить этиологический молекулярный дефект. Ген *PMS2* имеет порядка 20 псевдогенов, и более чем в 30 % случаев диагностируют варианты с неизвестным клиническим значением или VUS (Variants of Uncertain Significance), что усложняет подтверждение генетического диагноза [14].

#### **Синдром, ассоциированный с мутациями в генах *POLE*, *POLD1***

Синдром, ассоциированный с мутациями в генах *POLE*, *POLD1* (Polymerase Proof Reading Associated Polyposis Syndrome, PPAP), — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное герминальными мутациями в экзонуклеазном домене генов *POLE* или *POLD1*. Впервые PPAP описан как самостоятельная единица в 2013 г., т. е. это один из новых синдромов наследственного РТК [47].

Для данного синдрома описаны 2 высокопенетрантные мутации: в генах *POLE* (p. Leu424Val) и *POLD1* (p.Ser478Asn), реже встречаются другие генетические изменения [47]. Хромосомная нестабильность с драйверными мутациями в генах *APC* и *RAS* является первичным механизмом канцерогенеза при PPAP [47].

У пациентов-носителей герминальных мутаций в гене *POLE* наблюдаются полипоз толстого кишечника (5–70 полипов, с манифестацией заболевания в возрасте около 20 лет), РТК, а также аденомы и ЗНО двенадцатиперстной кишки. Патологический *POLE*-фенотип характеризуется полипозом толстого кишечника (3–50 полипов, с манифестацией заболевания в возрасте около 20 лет), повышенным риском развития РТК, РТМ и опухолей головного мозга.

В целом для гена *PPAP* характерна высокая пенетрантность. В работе С. Palles и соавт. в 3 родословных удалось проанализировать 23 пораженных члена семьи, у 13 из которых был диагностирован РТК, у 19 — полипоз толстой кишки [47]. Варибельность клинической картины синдрома, ассоциированного с мутациями в генах *POLE*, *POLD1*, определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики данного состояния в отношении СЛ, семейного аденоматозного полипоза и *MUTYH*-ассоциированного полипоза.

Несмотря на гипермутабельный статус опухолей при синдроме PPAP, где частота мутаций в 100 раз выше, чем в спорадических опухолях с MSS, при ЗНО в составе PPAP MSI отсутствует [47]. Стабильный статус системы репарации MSS при PPAP является основным критерием для исключения СЛ при совпадении клинических проявлений заболевания.

#### **Семейный колоректальный рак типа X**

К СКРТХ относятся случаи РТК, соответствующие Амстердамским критериям для отбора пациентов

с подозрением на СЛ, однако при ДНК-диагностике у таких пациентов обнаруживают стабильность системы репарации (MSS/MSI–L) и отсутствие герминальных мутаций в генах системы MMR [2, 33]. Согласно ряду исследований около 50 % пациентов, отвечающих критериям «Амстердам I–II», будут отнесены в последующем в группу СКРПХ [48].

Для РТК в составе синдрома СКРПХ характерны более поздний возраст манифестации по сравнению с СЛ, преимущественно левостороннее поражение толстой кишки, невысокая частота лимфоцитарной инфильтрации опухоли и ее окружения, более высокая степень опухолевой дифференцировки и медленная по сравнению с СЛ опухолевая прогрессия [48]. Риск развития ЗНО толстой кишки у пациентов с СКРПХ повышен в 2 раза по сравнению с общепопуляционным [49].

При СКРПХ частота вторых и последующих первичных опухолей другой локализации не превышает аналогичный показатель при спорадическом РТК [49].

Этиология СКРПХ остается пока неясной. Для описания патогенеза этого генетически гетерогенного синдрома предложен ряд локусов и генов: *PLA2G2A*, *EXO1*, *DUSP10*,

*ODC1*, *TGFBR2*, *MF12*, *MYNN*, *TLR2*, *PKHD1*, *EIF3H*, *POU5F1P1*, *DQ515897*, *MYC*, *DQ515897*, *DQ486513*, *CB104826*, *POU5F1*, *TGFBR1*, *PTCH*, *XPA*, *SYK*, *GALNT12*, *TLR4*, *CCND1*, *COLCA2*, *COLCA1*, *C11orf53*, *POU2AAF1*, *LARP4*, *DIP2B*, *ATF1*, *POLE*, *BRCA2*, *KLF5*, *KLF12*, *LMO7*, *C12orf17*, *SPRY2*, *GPC5*, *MYCBP2*, *POU4F1*, *BMP4*, *GOLGA5*, *GREM1*, *SCG5*, *CRAC1*, *FMN1*, *HIC1*, *CDH1*, *SMAD7*, *RHPN2*, *BMP2*, *LA*, *MA5*, *CHEK2* [48].

На 1-м этапе генетическая диагностика наследственного неполипозного колоректального рака может вызывать затруднения вследствие гетерогенности и перекреста фенотипических проявлений в этой группе синдромов. Определение статуса MSI с помощью ПЦП-диагностики и/или ИГХ-тестирования, исключение соматических BRAF-мутаций при подозрении на СЛ и герминальных мутаций в генах *APC* и *MUTYH* при олигополипозе, диагностика протяженных мутаций, в том числе в гене *EP-CAM*, применение мультигенных панелей для таргетного секвенирования позволяют верифицировать диагноз наследственного рака, а также персонифицировать диагностику, лечение и профилактику РТК у больных с подозрением на наследственный неполипозный колоректальный рак.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tiwari A.K., Roy H.K., Lynch H.T. Lynch syndrome in the 21<sup>st</sup> century: clinical perspectives. *QJM* 2016;109(3):151–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137.
2. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000;343(2):78–85. DOI: 10.1016/S0039-6257(00)00165-X.
3. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E. et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147(2):502–26. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.
4. Carethers J.M., Stoffel E.M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21(31):9253–61. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253.
5. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;4(4): 293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004.
6. Lynch H.T., Shaw M.W., Magnuson C.W. et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117(2):206–12. DOI: 10.1001/archinte.1966.03870080050009.
7. Boland C.R., Troncale F.J. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100(5):700–1. DOI: 10.7326/0003-4819-100-5-700.
8. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. *Genet Med* 2009;11(1):35–41.
9. Yurgelun M.B., Kulke M.H., Fuchs C.S. et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1086–95. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0012.
10. Hampel H., Frankel W., Panescu J. et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006;66(15):7810–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1114.
11. Kohlmann W., Gruber S.B. Lynch syndrome. *Gene Reviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource*. University of Washington, Seattle. 1993–2014. Available at: <http://www.genetests.org>.
12. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S. et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22): 2304–10. DOI: 10.1001/jama.2011.743.
13. Jasperson K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6): 2044–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
14. Latham Schwark A., Srinivasan P., Kemel Y. et al. Pan-cancer microsatellite instability to predict for presence of Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl 18):LBA1509. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA1509.
15. Ballester V., Rashtak S., Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1736–44. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1736.
16. Grady W.M., Markowitz S.D. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):762–72. DOI: 10.1007/s10620-014-3444-4.
17. Yurgelun M.B., Kastrinos F. Tumor testing for microsatellite instability to identify Lynch syndrome: new insights into an old diagnostic strategy. *J Clin Oncol* 2019;37(4):263–5. DOI: 10.1200/JCO.18.01664.
18. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
19. Fishel R., Lescoe M.K., Rao M.R. et al. The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75(5):1027–38. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90546-3.
20. Bronner C.E., Baker S.M., Morrison P.T. et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368(6468):258–61. DOI: 10.1038/368258a0.

21. Nicolaidis N.C., Papadopoulos N., Liu B. et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371(6492):75–80. DOI: 10.1038/371075a0.
22. Vasen H.F., Stormorken A., Menko F.H. et al. *MSH2* mutation carriers are at higher risk of cancer than *MLH1* mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4074–80. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.20.4074.
23. Baglietto L., Lindor N.M., Dowty J.G. et al. Risks of Lynch syndrome cancers for *MSH6* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):193–201. DOI: 10.1093/jnci/djp473.
24. Senter L., Clendenning M., Sotamaa K. et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line *PMS2* mutations. *Gastroenterology* 2008;135(2):419–28. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.026.
25. Møller P., Seppälä T., Bernstein I. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309675.
26. Joost P., Therkildsen C., Dominguez-Valentin M. et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of *MSH2* mutations. *Urology* 2015;86(6):1212–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.018.
27. Kastrinos F., Mukherjee B., Tayob N. et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302(16):1790–5. DOI: 10.1001/jama.2009.1529.
28. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453–6. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70510-X.
29. Barnetson R.A., Tenesa A., Farrington S.M. et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354(26):2751–63. DOI: 10.1056/NEJMoa053493.
30. Haugen A.C., Goel A., Yamada K. et al. Genetic instability caused by loss of *MutS* homologue 3 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68(20):8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
31. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
32. Raedle J., Trojan J., Brieger A. et al. Bethesda guidelines: relation to microsatellite instability and *MLH1* promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001; 135(8 Pt 1):566–76. DOI: 10.7326/0003-4819-135-8\_Part\_1-200110160-00007.
33. <http://premm.dfci.harvard.edu/>.
34. <http://hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/>.
35. <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>.
36. Boland C.R. The mystery of mismatch repair deficiency: Lynch or Lynch-like? *Gastroenterology* 2013;144(5):868–70. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.014.
37. Antelo M., Golubicki M., Roca E. et al. Lynch-like syndrome is as frequent as Lynch syndrome in early-onset non-familial non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019. DOI: 10.1002/ijc.32160.
38. Haraldsdottir S., Hampel H., Tomsic J. et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014;147(6):1308–16e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.041.
39. Geurts-Giele W.R., Leenen C.H., Dubbink H.J. et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol* 2014; 234(4):548–59. DOI: 10.1002/path.4419.
40. Durmo C.A., Sherman P.M., Aronson M. et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 2015;51(8):977–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.02.008.
41. Bakry D., Aronson M., Durmo C. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014;50(5):987–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
42. Durmo C.A., Holter S., Sherman P.M., Gallinger S. The gastrointestinal phenotype of germline biallelic mismatch repair gene mutations. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2449–56. DOI: 10.1038/ajg.2010.215.
43. Durmo C.A. Colonic polyps in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(4):233–9. DOI: 10.1155/2007/401674.
44. Herkert J.C., Niessen R.C., Olderde-Berends M.J. et al. Paediatric intestinal cancer and polyposis due to bi-allelic *PMS2* mutations: case series, review and follow-up guidelines. *Eur J Cancer* 2011;47(7):965–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.01.013.
45. Turcot J., Despres J.P., Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2:465–8. DOI: 10.1007/BF02616938.
46. Paraf F., Jothy S., Van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997;15:2744–58. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2744.
47. Palles C., Cazier J.B., Howarth K.M. et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013;45(2):136–44. DOI: 10.1038/ng.2503.
48. Zetner D.B., Bisgaard M.L. Familial colorectal cancer type X. *Curr Genomics* 2017;18(4):341–59. DOI: 10.2174/1389202918666170307161643.
49. Lindor N.M., Rabe K., Petersen G.M. et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293(16):1979–85. DOI: 10.1001/jama.293.16.1979.

#### Вклад авторов

А.В. Семьянихина: написание текста рукописи;

О.А. Расулов, Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

A.V. Semyanikhina: article writing;

A.O. Rasulov, L.N. Lyubchenko: developing the research design.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Семьянихина/A.V. Semyanikhina: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>

А.О. Расулов/A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

Л.Н. Любченко/L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.03.2019. **Принята к публикации:** 28.05.2019.

**Article received:** 25.03.2019. **Accepted for publication:** 28.05.2019.