

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-35-42>



## Генетические и фенотипические характеристики 60 российских семей с синдромом Линча

Шелыгин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Ачкасов С.И.<sup>1,2</sup>, Семёнов Д.А.<sup>3</sup>, Сушков О.И.<sup>1</sup>,  
Шахматов Д.Г.<sup>1,2</sup>, Романова Е.М.<sup>1</sup>, Шубин В.П.<sup>1</sup>, Цуканов А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Салыма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

<sup>3</sup>Клиника «К + 31» (ул. Лобачевского, д. 42, строение 4, г. Москва, 119415, Россия)

### РЕЗЮМЕ

**ЦЕЛЬ:** выявление и анализ клинических и генетических особенностей пациентов с колоректальным раком на фоне синдрома Линча (СЛ), постоянно проживающих на территории РФ.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в период с 2012 по 2019 гг. было проведено наблюдательное одноцентровое исследование. При выявлении злокачественного новообразования толстой кишки у всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, семейной онкологической истории. В обязательном порядке выполнялось эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки с биопсией, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза при раке прямой кишки. В случае соответствия пациента отечественным критериям выполнялась молекулярно-генетическая диагностика.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** в исследование было включено 60 пробандов с подтвержденным диагнозом СЛ (30 женщин и 30 мужчин в возрасте от 24 до 68 лет). Герминальные мутации были выявлены в гене MLH1 — в 30 случаях, MSH2 — в 26, MSH6 — в 2, PMS1 — в 1 и PMS2 — в 1 наблюдении. Двенадцать мутаций были описаны впервые в мире. Клиническими особенностями больных с СЛ являются ранний возраст при обнаружении рака толстой кишки — 39 лет; частая локализация злокачественного новообразования в левых отделах толстой кишки — 45% случаев; преимущественно низкая дифференцировка клеток опухоли — 55% наблюдений.

В общей сложности в семьях российских пациентов с СЛ было выявлено 234 случая злокачественных новообразований. Важно отметить, что рак желудка у российских пациентов с СЛ по частоте встречаемости занимает третье место после рака толстой кишки и матки.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** у российских пациентов выявлены клиничко-генетические особенности, которые отличают их от европейской и североамериканской популяций. Обнаруженные отличия необходимо учитывать при использовании рекомендаций по тактике лечения российских пациентов с синдромом Линча.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак толстой кишки, синдром Линча, гены системы репарации ДНК, герминальные мутации, микросателлитная нестабильность.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в материале, обсуждаемом в этой статье.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Семёнов Д.А., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Романова Е.М., Шубин В.П., Цуканов А.С. Генетические и фенотипические характеристики 60 российских семей с синдромом Линча. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 3, с. 35–42. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-35-42>

## Genetic and phenotypic characteristics of 60 Russian families with Lynch syndrome

Yuri A. Shelygin<sup>1,2</sup>, Sergey I. Achkasov<sup>1,2</sup>, Dmitrii A. Semenov<sup>3</sup>, Oleg I. Sushkov<sup>1</sup>,  
Dmitry G. Shakhmatov<sup>1,2</sup>, Ekaterina M. Romanova<sup>1</sup>, Vitaly P. Shubin<sup>1</sup>,  
Alexey S. Tsukanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Barricadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

<sup>3</sup>Medical clinic "K + 31" (Lobachevsky st., 42, building 4, Moscow, 119415, Russia)

**ABSTRACT**

**AIM:** to evaluate the genetic and clinical characteristics of Russian patients with Lynch syndrome.

**PATIENTS AND METHODS:** in the period from 2012 to 2019, patients with suspected Lynch syndrome were studied, according to the selection recommendations (Amsterdam II and original criteria). All patients underwent a micro-satellite instability test in the tumor, and if it was detected, for germline mutations in the genes of MMR system. All patients underwent standard clinical procedures (colonoscopy, gastroscopy, CT, MRI, etc.).

**RESULTS:** Lynch syndrome was genetically confirmed in 60 unrelated patients (included 30 women and 30 men, ranging in age from 24 to 68 years). Germline mutations were found in the following genes: *MLH1* — 30, *MSH2* — 26, *MSH6* — 2, *PMS1* — 1, *PMS2* — 1. For the first time in the world, 12 novel mutations have been described. Clinical features of Russian patients with Lynch syndrome include: the early average age of development of the first cancer — 39.0 years; frequent 45% localization in the left colon; high (55%) incidence of poorly differentiated adenocarcinomas. A total of 234 tumors were diagnosed in Russian patients with Lynch syndrome and their relatives. It is also important to note that the stomach cancer is the third most common cancer after colon cancer.

**CONCLUSION:** Russian patients with Lynch syndrome showed clinical and genetic features, that distinguish them from European and North American population and should be taken into account when treating.

**KEYWORDS:** Colorectal cancer, Lynch syndrome, MMR genes, germline mutations, microsatellite instability

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest

**FINANCIAL INTERESTS:** The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

**FOR CITATION:** Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Semenov D.S., Sushkov O.I., Shakhmatov D.G., Romanova E.M., Shubin V.P., Tsukanov A.S. Genetic and phenotypic characteristics of 60 Russian families with Lynch syndrome. *Koloproktologia*. 2021;20(3):35–42. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-35-42>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Семёнов Дмитрий Александрович, Клиника «К + 31», ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4, Москва, 119415, Россия; e-mail: [dr.semenov@inbox.ru](mailto:dr.semenov@inbox.ru),

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dmitrii A. Semenov, Medical clinic "K + 31", Lobachevsky st., 42, building 4, Moscow, 119415, Russia; e-mail: [dr.semenov@inbox.ru](mailto:dr.semenov@inbox.ru)

Дата поступления — 07.06.2021  
Received — 07.06.2021

После доработки — 21.06.2021  
Revised — 21.06.2021

Принято к публикации — 11.08.2021  
Accepted for publication — 11.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации в 2019 году впервые выявлено около 77000 случаев злокачественных новообразований толстой кишки. По данным Каприна А.Д. и соавторов, в структуре заболеваемости рак толстой кишки занимает 2-е место среди пациентов обоих полов [1]. Приблизительно 95% всех случаев злокачественных новообразований толстой кишки имеет спорадический характер, а в 5% — наследственную причину [2].

Синдром Линча (СЛ, OMIM 120435) является одним из наиболее часто встречаемых наследственных онкологических синдромов [3]. В основе патогенеза заболевания лежат гетерозиготные герминальные мутации в генах системы MMR, а проявляется оно развитием злокачественных новообразований [4]. Считается, что 3,6% всех случаев колоректального рака обусловлено данной патологией [5].

Причиной развития синдрома являются мутации генов: *MLH1* (OMIM 120436), *MSH2* (OMIM 609309), *MSH6* (OMIM 600678), *PMS1* (OMIM 600258), *PMS2* (OMIM 600259), *EPCAM* (OMIM 185535) [6].

Абсолютное большинство наследственных мутаций, порядка 90%, сосредоточено в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* [7].

Средний возраст пациентов с СЛ при возникновении первого рака значительно ниже, чем у больных спорадическими опухолями. Так, по данным Sinicrope F.A., средний возраст больных с синдромом Линча соответствует 45 годам, в то время как у пациентов в общей популяции он составил 69 лет [6]. У пациентов с колоректальным раком на фоне СЛ, постоянно проживающих на территории западной Европы, злокачественное новообразование толстой кишки встречается, как правило, в правых отделах — в 80% случаев. Необходимо отметить, что при СЛ крайне высок риск возникновения рака эндометрия и яичников, мочеточников и мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы, тонкой кишки и других органов [8].

В исследовании, проведенном Pérez-Cabornero L. с соавт. в 2013 году, было отмечено, что для больных из разных популяционных групп типичны как клинические, так и генетические особенности [9]. В данной статье изложены результаты исследования клинической и генетической картины пациентов с СЛ, постоянно проживающих на территории России.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обсервационное одноцентровое исследование было проведено в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с 2012 по 2019 гг. В работе были использованы данные о 60 пробандах с подтвержденным СЛ. Среди больных, включенных в исследование, было 30 мужчин и 30 женщин в возрасте от 24 до 68 лет.

Для упрощения диагностики первоначально были использованы критерии Amsterdam II [7]. Использование этих критериев позволило выявить 9 пациентов с СЛ [10]. Значимым недостатком критериев Amsterdam II является исключение из исследования пациентов без семейной истории злокачественных новообразований. По этой причине с 2014 года мы руководствовались двумя независимыми критериями, разработанными ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России [11]:

1. «Рак толстой кишки у пациента в возрасте до 43 лет (чувствительность — 88,9%, специфичность — 82,9%)»;

2. «Наряду с колоректальным раком еще 2 или более случаев рака у пациента или его кровных родственников (независимо от возраста) (чувствительность — 100%, специфичность — 64,7%)».

При выявлении злокачественного новообразования толстой кишки у всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни, семейной онкологической истории. В обязательном порядке выполнялось эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки с биопсией, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза при раке прямой кишки. Фрагментный анализ при помощи маркеров NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26 выполнялся на капиллярном секвенаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) для определения микросателлитной нестабильности (МСН). В случае обнаружения МСН в новообразовании выполнялся поиск герминальных мутаций в генах *MLH1* и *MSH2*. С этой целью выполняли электрофорез в полиакриламидном геле на аппарате Sequi-Gen GT Sequencing Cell (BIO RAD, США). В случае различия в электрофоретической картине фрагментов исследуемых генов больного от контрольных образцов производили их секвенирование на приборе ABI PRISM 3500. При выявлении МСН, но отсутствии мутации в генах *MLH1* и *MSH2*, исследовали ДНК больных с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе Junior 454 («Roche», Швейцария и NextSeq550 (Illumina, США), с подтверждением выявленных мутаций на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее часто герминальные мутации у российских пациентов встретились в генах *MLH1* — 30/60 (50,0%) и *MSH2* — 26/60 (43,3%). В гене *MLH1* среди 30 найденных герминальных вариантов имелось 7 делеций, 3 инсерции, 6 миссенс-мутаций, 10 мутаций сайта сплайсинга и 4 нонсенс-мутации. В гене *MSH2* было выявлено 26 наследственных мутаций: 5 делеций, 2 инсерции, 3 миссенс-мутации, 8 мутаций сайта сплайсинга, 8 нонсенс-мутаций. В гене *MSH6* найдены 2 наследственные мутации, среди которых — миссенс-мутация с.2234T>A, а также нонсенс-мутация — с.3577G>T. В гене *PMS1* обнаружена нонсенс-мутация с.829C>T, в гене *PMS2* — герминальная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Впервые в мире было выявлено 12 наследственных мутаций: в гене *MLH1* — 6 (с.100G>T, с.207+2T>A, с.445dupC, с.947delT, с.1921\_1922insC, с.2073\_2074delAT), в гене *MSH2* — 5 (с.345\_348del4, с.1174A>T, с.1379\_1477ins99, с.2266\_2267delAC, с.2407dup), в гене *MSH6* — 1 (с.3577G>T).

Таким образом, частота мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2* составила 50%, 43,3%, 3,3%, 1,7% и 1,7%, соответственно (Табл. 1).

Из 60 пробандов с СЛ в 45 (75,0%) наблюдениях выявлены родственники со злокачественными новообразованиями различной локализации, а в 15 (25,0%) случаях семейный анамнез не был отягощён.

У российских пациентов средний возраст выявления первой опухоли составил 39,0 (24–68) лет.

Среди найденных мутаций в генах *MLH1* и *MSH2* у пациентов из разных семей были обнаружены повторяющиеся варианты, что позволило проанализировать возможное наличие корреляции определенной мутации с ее фенотипическим проявлением (Табл. 2).

Мутация с.298C>T в гене *MLH1* выявлена у 2 пациентов. При данном варианте в обоих случаях был обнаружен рак правых отделов ободочной кишки.

Вариант с.306+5G>A в гене *MLH1* был диагностирован также у 2 пациентов, в первом наблюдении обнаружено злокачественное новообразование правых отделов толстой кишки, а во втором случае — рак прямой кишки.

Мутация с.350C>T в гене *MLH1* обнаружена еще у 2 больных с локализацией опухоли в правом отделе и в прямой кишке.

Вариант с.1852\_1854del в гене *MLH1* был выявлен у 5 пациентов из неродственных семей. Рак правой половины ободочной кишки был выявлен в 3 наблюдениях, левой половины — в 2 случаях. Также у 1 пациентки был обнаружен рак матки.

Мутация с.942+3A>T в гене *MSH2* встретилась у 4 больных. Злокачественные новообразования правой

**Таблица 1.** Генетические и фенотипические характеристики семей с синдромом Линча  
**Table 1.** Genetic and phenotypic characteristics of families with Lynch syndrome (including probands)

| Ген                | Мутация          | Тип мутации | Новая | Семьи<br>(n = 60) | Случаи злокачественных новообразований (n) |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|--------------------|------------------|-------------|-------|-------------------|--------------------------------------------|-------|---------|-----------------|---------------|------|------------|---------|----------------|-------|-----------------------|----------------------|-------------------|---|
|                    |                  |             |       |                   | Толстая кишка                              | Матка | Желудок | Молочная железа | Головной мозг | Кожа | Мочеточник | Яичники | Мочевой пузырь | Почка | Предстательная железа | Поджелудочная железа | Щитовидная железа |   |
| MLH1               |                  |             |       |                   |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.2T>G           | missense    |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.100G>T         | nonsense    | Да    | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.117-2A>G       | spliceite   |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.207+2T>A       | spliceite   | Да    | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.298C>T         | nonsense    |       | 2                 | 9                                          | 1     | 1       |                 | 1             |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.299G>C         | missense    |       | 1                 | 5                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.306+5G>A       | spliceite   |       | 2                 | 4                                          | 1     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.350C>T         | missense    |       | 2                 | 8                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.445dupC        | insertion   | Да    | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.546-2A>G       | spliceite   |       | 1                 | 5                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.677G>T         | spliceite   |       | 1                 | 5                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.947delT        | deletion    | Да    | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1225C>T        | nonsense    |       | 1                 | 4                                          | 1     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1520dupT       | insertion   |       | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1668-1G>C      | spliceite   |       | 1                 | 1                                          |       | 1       | 1               |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1731G>A        | spliceite   |       | 1                 | 2                                          |       | 2       |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1852_1854del   | deletion    |       | 5                 | 23                                         | 2     | 5       | 1               | 1             |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1896+1G>C      | spliceite   |       | 1                 | 5                                          |       | 3       | 1               |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1896+1G>T      | spliceite   |       | 1                 | 3                                          | 3     | 1       | 2               |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| c.1921_1922insC    | insertion        | Да          | 1     | 3                 |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| c.2038T>C          | missense         |             | 1     | 3                 | 1                                          |       | 1       |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| c.2059C>T          | missense         |             | 1     | 3                 |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| c.2073_2074delAT   | deletion         | Да          | 1     | 4                 |                                            | 1     |         |                 | 1             |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| MSH2               |                  |             |       |                   |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.345_348del4    | deletion    | Да    | 1                 | 3                                          | 1     |         | 1               |               |      | 1          |         |                | 1     |                       |                      |                   |   |
|                    | c.388_389delCA   | deletion    |       | 1                 | 5                                          |       |         |                 |               |      |            |         | 1              |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.571_573del     | deletion    |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.792+2T>C       | spliceite   |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.942+3A>T       | spliceite   |       | 4                 | 10                                         | 2     | 2       |                 |               |      | 2          |         | 1              |       | 1                     |                      |                   |   |
|                    | c.942G>A         | spliceite   |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 | 1             |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.989T>C         | missense    |       | 2                 | 4                                          | 3     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       | 1                    |                   |   |
|                    | c.1174A>T        | nonsense    | Да    | 1                 | 3                                          | 1     | 1       |                 |               |      |            | 1       |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1255C>T        | nonsense    |       | 1                 | 1                                          | 1     | 1       |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1288A>T        | nonsense    |       | 2                 | 5                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1379_1477ins99 | insertion   | Да    | 1                 | 3                                          |       |         |                 |               | 1    |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1386+1G>T      | spliceite   |       | 2                 | 3                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1786_1788del3  | deletion    |       | 1                 | 3                                          |       |         |                 |               |      |            | 1       |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1861C>T        | nonsense    |       | 1                 | 8                                          | 1     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1968C>A        | nonsense    |       | 1                 | 4                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1968C>G        | nonsense    |       | 1                 | 2                                          | 1     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.2038C>T        | nonsense    |       | 1                 | 1                                          | 2     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.2086C>T        | missense    |       | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.2266_2267delAC | deletion    | Да    | 1                 | 2                                          | 1     |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| c.2407dup          | insertion        | Да          | 1     | 1                 |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| MSH6               |                  |             |       |                   |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.2234T>A        | missense    |       | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.3577G>T        | nonsense    | Да    | 1                 | 1                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| PMS1               |                  |             |       |                   |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.829C>T         | nonsense    |       | 1                 | 2                                          |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   | 1 |
| PMS2               |                  |             |       |                   |                                            |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
|                    | c.1144+1G>A      | spliceite   |       | 1                 | 1                                          | 1     | 1       | 1               |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |
| Общее кол-во раков |                  |             |       |                   | 168                                        | 23    | 19      | 8               | 3             | 2    | 3          | 2       | 2              | 1     | 1                     | 1                    | 1                 |   |
|                    |                  |             |       |                   | 234                                        |       |         |                 |               |      |            |         |                |       |                       |                      |                   |   |

**Таблица 2.** Клиническая картина повторяющихся мутаций  
**Table 2.** The clinical picture of repeated mutations

| Ген          | Мутации        | Локализация              |                         |                 |       |                          |            |
|--------------|----------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|-------|--------------------------|------------|
| Пациенты (п) |                | Правая<br>половина т.к.* | Левая<br>половина т.к.* | Прямая<br>кишка | Матка | Предстательная<br>железа | Мочеточник |
| MLH1         |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.298C>T       | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              | c.298C>T       | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.306+5G>A     |                          |                         | +               |       |                          |            |
|              | c.306+5G>A     | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.350C>T       |                          | +                       |                 |       |                          |            |
|              | c.350C>T       |                          |                         | +               |       |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 5            | c.1852_1854del | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              | c.1852_1854del |                          | +                       |                 |       |                          |            |
|              | c.1852_1854del |                          | +                       |                 |       |                          |            |
|              | c.1852_1854del | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              | c.1852_1854del | +                        |                         |                 | +     |                          |            |
| MSH2         |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 4            | c.942+3A>T     | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              | c.942+3A>T     | +                        |                         |                 |       | +                        | +          |
|              | c.942+3A>T     |                          | +                       |                 | +     |                          |            |
|              | c.942+3A>T     |                          |                         | +               |       |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.989T>C       |                          | +                       |                 | +     |                          |            |
|              | c.989T>C       | +                        |                         |                 | +     |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.1288A>T      |                          |                         | +               |       |                          |            |
|              | c.1288A>T      | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              |                |                          |                         |                 |       |                          |            |
| 2            | c.1386+1G>T    | +                        |                         |                 |       |                          |            |
|              | c.1386+1G>T    |                          |                         | +               |       |                          |            |

\* т.к. — толстая кишка

половины толстой кишки были обнаружены в 2 случаях, левой половины — в 1 наблюдении, прямой кишки — у 1 пациента. Стоит отметить, что помимо колоректального рака были обнаружены злокачественные новообразования предстательной железы и матки.

Также были диагностированы две мутации c.989T>C в гене *MSH2*. В первом случае новообразование локализовалось в левой половине ободочной кишки, во втором наблюдении — в правой половине ободочной кишки и матке.

Варианты c.1288A>T и c.1386+1G>T в гене *MSH2* обнаружены по 2 раза. Во всех четырех наблюдениях колоректальный рак локализовался в правой половине ободочной кишки.

Таким образом, нами не было выявлено достоверной корреляции между определенным вариантом мутации и его фенотипическим проявлением.

Далее было принято решение проанализировать спектр злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Линча в зависимости от гена, в котором выявлена мутация.

У 30 пробандов и их родственников с мутациями в гене *MLH1* было обнаружено злокачественное новообразование в 6 органах, а именно 98 случаев рака толстой кишки, 14 случаев рака желудка, 9 — рака эндометрия, 6 — рака молочной железы, 2 — опухоли головного мозга и 1 случай рака кожи. Достоверной корреляции между наследственной мутацией и локализацией злокачественного новообразования также не выявлено.

Локализация злокачественных новообразований у пациентов с мутацией в гене *MSH2* была более разнообразной, чем в семьях с мутациями в гене *MLH1*. У больных и их родственников было обнаружено 65 случаев колоректального рака, 13 — рака тела матки, 4 — рака желудка, 3 — рака мочеточника, 2 — рака яичников, 2 — рака мочевого пузыря, 2 — предстательной железы и по одному случаю рака молочной железы, головного мозга, кожи, почки и поджелудочной железы.

При наследственной мутации в гене *MSH6* в обоих наблюдениях не было родственников с отягощенным

онкологическим анамнезом, тем не менее, молекулярно-генетическая диагностика была проведена, поскольку возраст обнаружения рака толстой кишки у больных составил 33 и 41 год, соответственно. Число пациентов с наследственной мутацией в гене *MSH6*, а также отсутствие в их семьях родственников со злокачественными новообразованиями не позволяет определить генетические и фенотипические корреляции относительно герминальных мутаций в данном гене.

В гене *PMS1* мутация встретилась у одной больной без семейной истории злокачественных новообразований.

В гене *PMS2* была выявлена мутация *c.1144+1G>A*. У данной пациентки был обнаружен рак правой половины толстой кишки. В анамнезе у больной диагностированы случаи злокачественного новообразования эндометрия и молочной железы, а в семейной истории обнаружен рак желудка.

Наиболее частая локализация злокачественного новообразования у пациентов с синдромом Линча в России, как и у больных из других стран — толстая кишка.

Из 49 злокачественных новообразований в толстой кишке у 27 (55,0%) больных рак был обнаружен в правой половине ободочной кишки и в 22 (45,0%) случаях — в левых отделах, из них в 13 наблюдениях опухоль локализовалась в прямой кишке.

Злокачественное новообразование толстой кишки I стадии было выявлено у 3 (6,0%) из 49 пациентов, II стадии — у 6 (12,0%), III — у 36 (74,0%) больных, IV — в 4 (8,0%) случаях.

Высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки была выявлена в 1 (2,0%) из 49 случаев, умереннодифференцированная — в 21 (43,0%) наблюдении, а низкодифференцированный рак был обнаружен у 27 (55,0%) пациентов.

У пациентов с СЛ, постоянно проживающих в РФ, на втором месте по локализации злокачественных новообразований располагается рак эндометрия.

Первичный рак желудка был выявлен у 1 (1,6%) из 60 пациентов. В 1 (1,6%) наблюдении был диагностирован рак щитовидной железы, рак кожи был обнаружен в 2 (3,2%) случаях.

Рецидив колоректального рака возник у 3 (5,0%) из 60 больных. Во всех наблюдениях было выполнено радикальное хирургическое вмешательство.

Метахронный колоректальный рак был диагностирован у 23 (38,3%) больных с синдромом Линча. Средний возраст при возникновении метакхронного колоректального рака составил 49,8 (26–68) лет.

Метахронный колоректальный рак I стадии был выявлен в 6 (26,0%) наблюдениях, II — в 11 (48,0%), III — в 6 (26,0%).

Высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки была диагностирована в 2 (9,0%)

из 23 случаев, умереннодифференцированная — в 6 (26,0%) наблюдениях, а низкодифференцированный рак — у 15 (65,0%) больных.

У пациентов с метакхронным раком толстой кишки не было выявлено отдаленных метастазов.

У российских пациентов с синдромом Линча и их родственников всего было диагностировано 234 опухоли. Чаще всего злокачественные новообразования были выявлены в толстой кишке — 168 (71,8%) наблюдений, на втором месте был обнаружен рак матки — 23 (9,8%) случая, на третьем — рак желудка, который был выявлен в 19 (8,1%) наблюдениях. В то же время в западноевропейской и североамериканской популяциях рак желудка находится лишь на 6 месте по частоте локализации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее известными критериями для отбора пациентов с целью генетического тестирования при подозрении на синдром Линча являются критерии Amsterdam II. По мнению Weissman S., данные критерии не обеспечивают 100% выявления пациентов с синдромом Линча [12]. На основании полученных нами клинических данных мы разработали собственные критерии, которые подходят для российских пациентов и учитывают недостатки Amsterdam II.

Именно использование данных критериев позволило нам выявить 60 семей с мутацией генов системы репарации ДНК. При этом применение критериев Amsterdam II не дало бы нам возможности найти синдром Линча у 15 (25,0%) из 60 пробандов, поскольку они не имели родственников с онкологическим анамнезом и не должны были проходить молекулярно-генетическое обследование.

В результате проведенного исследования были выявлены некоторые генетические и фенотипические отличия российских пациентов от европейской и североамериканской популяций.

У пациентов с СЛ из РФ средний возраст выявления первой опухоли составил 39,0 лет, что значительно ниже, чем по данным европейского мультицентрового исследования — 45 лет [13].

Наиболее часто у пациентов, постоянно проживающих в РФ, мутации были выявлены в гене *MLH1* — 50% (30/60) и *MSH2* — 43,3% (26/60). При этом в базе HGMD Professional 2020.3 чаще описываются мутации в гене *MSH2*.

Продемонстрировано отсутствие корреляции определенной мутации генов *MLH1* и *MSH2* с фенотипическим проявлением, однако установлено, что у больных с патогенной мутацией в гене *MSH2* имеется существенно большее количество органов-мишеней

для развития рака, чем те, у кого мутация находится в гене *MLH1*.

У российских пациентов с синдромом Линча, включенных в исследование, левосторонняя локализация злокачественных новообразований толстой кишки встретилась в 45% (22/49) наблюдений. Интересно, что в 13 из 49 (26,5%) случаев опухоль была обнаружена в прямой кишке, что также является отличительной особенностью больных из России. Для европейской и североамериканской популяций примерно в 80% случаев характерна проксимальная локализация [14]. Учитывая высокую частоту колоректального рака дистальной локализации, выполнение колпроктэктомии, а не колэктомии с формированием илео-ректального анастомоза, у российских пациентов с синдромом Линча представляется более целесообразным с онкологической точки зрения [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что у российских пациентов третье место по частоте возникновения занимает рак желудка, который выявлен в 19 (6,6%) наблюдениях из 60 семей с отягощенным онкологическим анамнезом. В то же время, согласно данным литературы, указанная патология в США занимает лишь шестое место по частоте возникновения при синдроме Линча [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Линча установлен у 60 российских пациентов из 60 семей. У российских пациентов выявлены клиничко-генетические особенности, которые отличают их от европейской и североамериканской популяций. Учитывая данные особенности, наши критерии улучшают выявление пациентов, которым необходимо исследование системы ошибочно спаренных нуклеотидов. Впервые в мире выявлено 12 наследственных мутаций в генах MMR. Полученные результаты говорят о целесообразности начинать молекулярно-генетическую диагностику при подозрении на СЛ с гена *MLH1*, а также демонстрируют необходимость исследования всех кодирующих экзонов генов системы MMR. Не было найдено корреляции «определенная мутация гена — фенотип», но показано, что наибольший спектр злокачественных новообразований в различных органах характерен для носителей мутации в гене *MSH2*. К обнаруженным клиническим особенностям у пациентов с СЛ необходимо отнести ранний средний возраст выявления первой злокачественной опухоли толстой кишки — 39,0 лет; частое (45%) поражение левых отделов толстой кишки; высокую (55%) частоту низкодифференцированных аденокарцином. Также важно отметить, что третье место по частоте встречаемости после рака толстой кишки занимает рак желудка.

Выявленные популяционные клинические особенности заставляют вернуться от стандартизированной стратегии хирургического лечения колоректального рака на фоне синдрома Линча к персонифицированному подходу.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: *Цуканов А.С., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г.*

Сбор и обработка материалов: *Семёнов Д.А., Шубин В.П., Романова Е.М.*

Статистическая обработка: *Семёнов Д.А., Цуканов А.С.*

Написание текста: *Семёнов Д.А., Цуканов А.С.*

Редактирование: *Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Цуканов А.С., Сушков О.И.*

### AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Alexey S. Tsukanov, Sergey I. Achkasov, Dmitry G. Shakhmatov,*

Collection and processing of the material: *Dmitrii A. Semenov, Vitaly P. Shubin, Ekaterina M. Romanova,*

Statistical processing: *Dmitrii A. Semenov, Alexey S. Tsukanov*

Writing of the text: *Dmitrii A. Semenov, Alexey S. Tsukanov*

Editing: *Yuri A. Shelygin, Sergey I. Achkasov, Alexey S. Tsukanov, Oleg I. Sushkov*

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Шельгин Ю.А. — директор; ORCID 0000-0002-8480-9362

Ачкасов С.И. — заместитель директора; ORCID 0000-0001-9294-5447

Семёнов Д.А. — к.м.н., врач — хирург; ORCID 0000-0001-7680-5911

Сушков О.И. — д.м.н., заведующий отделением онкологии и хирургии ободочной кишки; ORCID 0000-0001-9780-7916

Шахматов Д.Г. — к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и хирургии ободочной кишки; ORCID 0000-0001-7964-2126

Романова Е.М. — врач-колопроктолог; ORCID 0000-0003-3874-6695

Шубин В.П. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики; ORCID 0000-0002-3820-7651

Цуканов А.С. — д.м.н. Ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики; ORCID 0000-0001-8571-7462

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Dmitrii A. Semenov — 0000-0001-7680-5911

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916  
 Dmitry G. Shakhmatov — 0000-0001-7964-2126  
 Ekaterina M. Romanova — 0000-0003-3874-6695

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651  
 Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, илл. 2020. 239 с.
- Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancers syndromes. *Cancer Journal*. 2011;17:405–415. DOI: 10.1097/PP0.0b013e318237e408
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15:181–194. DOI: 10.1038/nrc3878
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM*. 2016;109:151–158. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137
- Hampel H, Wendy LF, Martin E. et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:5783–5788. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5950
- Sinicrope FA. Lynch Syndrome — Associated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:764–773. DOI: 10.1056/NEJMc1714533
- Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*. 2007;21:2525–2538. DOI: 10.1101/gad.1593107
- Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE. 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;147:502–526. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.001
- Pérez-Cabornero L, Infante M, Velasco E. et al. Genotype-phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome. *International Journal of Colorectal Disease* 2013;28:1195–1201. DOI: 10.1007/s00384-013-1685-x
- Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и соавт. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов. *РЖГК*. 2014;2:78–84.
- Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Семенов Д.А., и соавт. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика*. 2017;16(2):11–18.
- Weissman SM, Burt R, Church J. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns*. 2012;21;4:484–493. DOI: 10.1007/s10897-011-9465-7
- Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П., и соавт. Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке (обзор литературы). *Колoproктология*. 2017;2:100–104.
- 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;305:2304–2310. DOI: 10.1001/jama.2011.743
- Aarnio M. Clinicopathological features and management of cancers in lynch syndrome. *Patholog Res Int*. 2012;2012:1–6. DOI: 10.1001/jama.2011.743

## REFERENCES

- Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. Moscow: P. Herzen Moscow oncology research institute — branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020; 239 p. (in Russ.).
- Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancers syndromes. *Cancer Journal*. 2011;17:405–415. DOI: 10.1097/PP0.0b013e318237e408
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15:181–194. DOI: 10.1038/nrc3878
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM*. 2016;109:151–158. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137
- Hampel H, Wendy LF, Martin E. et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:5783–5788. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5950
- Sinicrope FA. Lynch Syndrome — Associated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:764–773. DOI: 10.1056/NEJMc1714533
- Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*. 2007;21:2525–2538. DOI: 10.1101/gad.1593107
- Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE. 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;147:502–526. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.001
- Pérez-Cabornero L, Infante M, Velasco E. et al. Genotype-phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome. *International Journal of Colorectal Disease* 2013;28:1195–1201. DOI: 10.1007/s00384-013-1685-x
- Tsukanov A.S., Pospikhova N.I., Shubin V.P. et al. Differentsial'nyi diagnoz sindroma Lincha ot drugikh form nepolipoznogo kolorektal'nogo raka sredi rossiiskikh patsientov. *RJGHC*. 2014;2:78–84. (in Russ.).
- Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Semenov D.A. et al. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–18. (In Russ.).
- Weissman SM, Burt R, Church J. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns*. 2012;21;4:484–493. DOI: 10.1007/s10897-011-9465-7
- Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Shubin V.P. Mikrosatelitnaya nestabil'nost' pri kolorektal'nom rake (obzor literatury). *Koloproktologia*. 2017;2:100–104. (in Russ.).
- 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;305:2304–2310. DOI: 10.1001/jama.2011.743
- Aarnio M. Clinicopathological features and management of cancers in lynch syndrome. *Patholog Res Int*. 2012;2012:1–6. DOI: 10.1001/jama.2011.743