

Наследственный неполипозный рак толстой кишки: современное состояние проблемы

А.В. Корнилов¹, И.В. Правосудов²

¹СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

²ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Контакты: Александр Витальевич Корнилов dok_kornilov@mail.ru

Наследственный неполипозный рак толстой кишки — наиболее частая форма наследственного колоректального рака (КРР) с аутомно-доминантным типом наследования. На его долю приходится от 2 до 5% всех случаев КРР. Его развитие обусловлено наличием герминогенных мутаций в одном из генов репарации ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Рассмотрены основные характеристики синдрома Линча, клинические и генетические критерии, особенности диагностики и рекомендации по диспансерному наблюдению за пациентами.

Ключевые слова: колоректальный рак, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча, микросателлитная нестабильность, герминогенные мутации

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: current state of a problem

A.V. Kornilov¹, I.V. Pravosudov²

¹I.P. Pavlov State Medical University, St.-Petersburg,

²N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer is the most frequent form of hereditary colorectal cancer (CRC) with autosomal dominant inheritance type. It takes from 2 to 5% of all cases of CRC. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer is caused by presence of germline mutations in one of DNA reparation genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). The basic characteristics of Lynch syndrome, clinical and genetic criteria, features of diagnostics and recommendations on follow up of these patients are reviewed.

Key words: colorectal cancer, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, microsatellite instability, germline mutation

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время — одно из самых распространенных онкологических заболеваний. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, заболеваемость и смертность населения продолжают неуклонно расти. В структуре онкологической заболеваемости в мире рак толстой кишки (РТК) у мужчин занимает 3-е место, у женщин — 2-е [1]. В 2009 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России КРР занял 2-е место. При этом показатель заболеваемости населения России раком ободочной кишки (РОК) составил 22,8 на 100 тыс. населения, а показатель заболеваемости ЗНО прямой кишки — 17,6. Максимальные уровни заболеваемости РОК зафиксированы в Санкт-Петербурге (37,7) и Москве (31,8) [2].

В структуре смертности населения России от ЗНО в 2009 г. РОК занял 3-е место, а рак прямой кишки — 4-е. Уровень смертности от РОК составил 15,1 на 100 тыс. населения и 11,8 — для ЗНО прямой кишки [2]. Причина сложившейся ситуации — низкое качество диагностики, отсутствие программ скрининга в нашей стране и в Санкт-Петербурге в частности, а также неадекватное лечение.

Одним из главных факторов риска развития КРР является пожилой возраст: риск возникновения повышается у лиц старше 55 лет и заметно возрастает после 70–75 лет [3].

В последнее время, несмотря на увеличение уровня заболеваемости в старших возрастных группах, все чаще РТК выявляется у молодых пациентов в возрасте до 50 лет, что наводит на мысль о наследственном характере данного заболевания.

Развитие КРР в большинстве случаев носит спорадический характер [4]. На долю наследственных РТК приходится от 5 до 15% всех новообразований толстой кишки [5].

Впервые мысль о предрасположенности некоторых семей к развитию рака в молодом возрасте и о возможности наследования онкологических заболеваний была высказана в 1895 г. Патологоанатом Мичиганского университета А. Warthin описал родословную семьи G., в которой родственники 4 поколений страдали РТК, раком желудка, тела матки и молочной железы. Так появился термин «раковая семья» [6].

В 40–50-х годах открываются редкие синдромы, предрасполагающие к развитию РТК на фоне семей-

ного полипоза: синдром Гарднера, Пейтца–Егерса, Тюрко и др., и устанавливается наследственный характер данного заболевания. Все больше накапливается случаев выявления «раковых семей».

В 70–90-х годах проводится анализ нескольких тысяч родословных, на основании чего было показано, что в семьях пробандов, страдающих раком определенных локализаций, подобные опухоли встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции, а частота рака других локализаций в изученных семьях не отличается от общепопуляционной.

Полученные сведения подтверждают наследственный характер накопления ЗНО в «раковых семьях».

Наиболее известными формами наследственного поражения толстой кишки являются семейный аденоматозный полипоз (САП) толстой кишки (familial adenomatous polyposis, FAP), частота развития рака на фоне которого составляет около 100% [7] и наследственный неполипозный РТК (ННПРТК), известный также как синдром Линча.

История открытия ННПРТК связана с именем американского ученого Генри Линча, который в 1966 г. описал 2 семьи на западе Соединенных Штатов, где в нескольких поколениях встречались больные РТК, в сочетании с злокачественными опухолями желудка и эндометрия [8]. Данное наблюдение было названо «семейным раковым синдромом». Впоследствии описанный синдром был переименован в ННПРТК. Со времени открытия герминальных мутаций в генах *MMR* (*MMR* — methyl-directed mismatch repair), ответственных за репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), у пациентов с ННПРТК, он получает название — синдром Линча [9, 10]. В настоящее время это наиболее частая наследственная форма РТК с аутосомно-доминантным типом наследования [11]. Он характеризуется развитием КРР в нескольких поколениях, молодым (до 45 лет) возрастом начала болезни, преимущественно поражением правых отделов ободочной кишки, высокой частотой развития синхронных (в течение 6 мес после лечения) и метахронных (позже 6 мес после лечения) опухолей, а также возникновением других ЗНО: рака эндометрия (риск развития в течение жизни у женщин: 40–60%, яичников (12–15%), желудка (преимущественно в странах Азии) и др. [12].

На долю синдрома Линча приходится от 2 до 5% всех случаев заболевания КРР [13].

Риск развития РТК у пациентов с ННПРТК составляет около 80% [14].

Выделяют 2 основные формы ННПРТК [15]:

- синдром Линча I — аутосомно-доминантное заболевание с изолированным поражением толстой кишки, преимущественно правых отделов, неполипозной этиологии, возникающее в молодом возрасте и связанное с высоким риском развития первично-множественных опухолей толстой кишки;

- синдром Линча II — проявляется накоплением в семьях РТК, а также ЗНО других локализаций: рака эндометрия, яичников, молочной железы, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, гепатобилиарного тракта [16] и кожи (синдром Мюир–Торре) [17].

Клинические критерии ННПРТК

В 1991 г. международной группой исследователей (International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)) впервые были согласованы клинические признаки ННПРТК, так называемые Амстердамские критерии. В мировой литературе они обозначены как Амстердамские критерии I (Amsterdam Criteria I) [18]:

1. Молодой возраст возникновения заболевания (до 50 лет).
2. Наличие 3 или более родственников с морфологически верифицированным РТК.
3. Заболевание КРР более чем в 1 поколении.
4. Не меньше чем один из заболевших, должен быть родственником первой степени родства по отношению к остальным 2.
5. САП должен быть исключен.

В 1999 г. Амстердамские критерии I были расширены с включением злокачественных опухолей других локализаций. Они известны как Амстердамские критерии II (Amsterdam Criteria II) [19].

Новый дополнительный критерий к Амстердамским критериям I — наличие 3 или более родственников с ННПРТК-ассоциированными опухолями (РТК, рак эндометрия, тонкого кишечника, желудка, яичников, уретры, почечной лоханки, синдром Тюрко или синдром Мюир–Торре).

В 1997 г. дополнительные исследования, проведенные в Американском национальном институте рака (NCI Bethesda, USA), позволили разработать рекомендации для проведения генетического консультирования при наличии клинических признаков — критерии Bethesda [20]:

1. Рак, отвечающий Амстердамским критериям.
2. Два наследственно-обусловленных рака, включая синхронные или метахронные злокачественные опухоли толстой кишки, или ассоциированные неоплазии.
3. Наличие КРР у пациента и кого-либо из родственников первой линии (либо ассоциированные неоплазии, либо аденоматозные полипы), при условии, что одна из злокачественных опухолей выявлена в возрасте до 45 лет, а аденоматозный полип — в возрасте до 40 лет.
4. КРР либо рак эндометрия, выявленный в возрасте до 45 лет.
5. Колоректальный аденоматозный полип, выявленный в возрасте до 40 лет.

Для более точной идентификации семей с ННПРТК в 2004 г. критерии Bethesda были обновлены (Revised Bethesda Guidelines) [21]:

1. КРР, возникший в возрасте до 50 лет.
2. Наличие синхронных, метахронных опухолей толстой кишки или ННПРТК-ассоциированных опухолей, независимо от возраста.
3. КРР с повышенным уровнем микросателлитной нестабильности, диагностированный в возрасте до 60 лет.
4. РТК, выявленный у 2 или более родственников первой или второй степени родства в любом возрасте.
5. КРР, диагностированный у одного или более родственников первой степени родства в сочетании с ННПРТК-ассоциированной опухолью, при возникновении одного рака в возрасте до 50 лет.

Молекулярные маркеры ННПРТК

Молекулярный патогенез развития КРР основывается на феномене накопления соматических мутаций. Сущность данного феномена заключается в том, что на протяжении всей жизни организма в клетках накапливаются генетические мутации. Возникновение генетических мутаций происходит как спонтанно, так и под влиянием различных канцерогенных факторов.

Единичные генетические повреждения компенсируются. К злокачественной трансформации клеток приводят накопление критического числа мутаций (5–6) [22].

В определенных случаях подобные мутации присутствуют уже на стадии зиготы — так называемые зародышевые или герминогенные мутации, которые передаются вертикальным путем от родителей. В результате все клетки организма будут содержать данный генетический дефект. Молекулярный патогенез злокачественной опухоли сокращается на 1 звено, что объясняет очень высокую предрасположенность подобных пациентов к развитию ЗНО [23].

Носителей герминальных мутаций характеризует высокий риск развития онкологических заболеваний в более молодом возрасте (до 50 лет) и развития первично-множественных опухолей [24].

Начало молекулярных исследований при ННПРТК относится к 1993 г., когда были проведены анализ генетической связи и идентификация локусов на 2p и 3p хромосомах, ассоциированных с генами предрасположенности к развитию РТК.

В основе развития ННПРТК лежит наличие герминогенных мутаций в одном из генов репарации ДНК (*MMR*-гены) [25–28]. Функция данных генов заключается в поддержании точности репликации ДНК.

В настоящее время известны 7 основных *MMR*-генов: *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *hPMS1*, *hPMS2*, *hMSH3* и *EXO1* (табл. 1):

Таблица 1. Частота встречаемости мутаций в генах репарации ДНК

Ген	Хромосомная локализация	Частота мутаций
<i>MSH2</i>	2p16	45–50 %
<i>MLH1</i>	3p22	20 %
<i>MSH6</i>	2p16	10 %
<i>PMS2</i>	7p22	1 %
<i>PMS1</i>	2p32	< 1 %
<i>MSH3</i>	5q14	< 1 %
<i>EXO1</i>	1q43	< 1 %

Оставшиеся 20–25 % случаев мутаций относятся к еще не открытым генам [29].

Как видно из вышесказанного, основная часть мутаций (около 70 %) приходится на гены *MLH1* и *MSH2*. Ген *MSH2* включает 16 экзонов, 935 кодонов (171 925 нуклеотидных пар) и кодирует белок, состоящий из 934 аминокислотных остатков. Ген *MLH1* представлен 19 экзонами, 757 кодонами (57 358 нуклеотидных пар, кодирует белок из 756 аминокислот). Большинство мутаций локализуется во внутригенной или интронной областях. В семьях, где помимо РТК прослеживается накопление случаев заболевания раком тела матки, выявляются герминогенные мутации в гене *MSH6*. Предполагается, что *MSH6*-ассоциированная предрасположенность может реализовываться в атипичном течении и доброкачественных формах синдрома Линча. К тестированию других генов прибегают при отсутствии мутаций генов *PMS1* и *PMS2*.

В случае наследования мутаций в генах *MLH1* и *MSH2* риск развития ЗНО толстой кишки увеличивается до 80 %. Для лиц мужского пола данные показатели еще выше. Риск развития КРР у лиц женского пола составляет 30 %, а риск развития рака эндометрия 40–60 %.

Нарушения в генах репарации ДНК приводят к увеличению частоты мутаций и связаны с фенотипом неустойчивости длины локуса микросателлита, т. е. они проявляют так называемую микросателлитную нестабильность [30, 31].

Феномен микросателлитной нестабильности был открыт в 1993 г. М. Ригусси.

Микросателлитная нестабильность определяется более чем в 90 % случаев ННПРТК и только в 10–15 % при спорадических формах КРР [32].

Именно поэтому первым молекулярным тестом для диагностики синдрома Линча является тест на микросателлитную нестабильность. При наличии положительного результата теста данные случаи подвергаются детальному генетическому тестированию на герминальные мутации в генах репарации ДНК.

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению за родственниками пациентов с синдромом Линча

Возраст	Вид исследования	Интервал
20–25 лет (или на 5 лет раньше, чем возраст постановки диагноза первого онкологического заболевания в семье, если он был поставлен ранее) с 30 лет (<i>MSH2</i>)	Фиброколоноскопия	1–2 года
30–35 лет	Гинекологический осмотр, трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), СА-125	1–2 года
30–35 лет	Фиброгастроуденоскопия	1–2 года
30–35 лет	УЗИ брюшной полости, анализ мочи с цитологическим исследованием	1–2 года

Для ННПРТК характерен тот факт, что зародышевые мутации в генах репарации ДНК передаются из поколения в поколение, т. е. от родителей к детям. У такого организма все клетки будут содержать как минимум одно онкологически значимое повреждение. Это приводит к ускорению канцерогенеза на одно звено [33, 34].

Различия в молекулярном патогенезе обуславливают особенности клинических и прогностических факторов ННПРТК. Отмечен более ранний по сравнению со спорадическим РТК возраст возникновения заболевания (45 и 65 лет соответственно), возможно, связанный с ускоренным канцерогенезом. Показано, что многоступенчатый процесс «аденома → карцинома» у пациентов с онкологически отягощенным анамнезом и функциональными генетическими нарушениями протекает 2–3 года, тогда как в общей популяции 8–10 лет. Опухоли, ассоциируемые с мутациями *MSH* и *MLH*, характеризуются низкой степенью дифференцировки, по гистологическому строению чаще представлены слизистыми аденокарциномами и перстневидно-клеточным раком, для них характерно наличие лимфоцитарного инфильтрата, они редко метастазируют, лучше отвечают на лечение и имеют более благоприятный прогноз.

Диагностика ННПРТК представляет собой сложную задачу и складывается из тщательного анализа семейного анамнеза с последующим проведением генетического тестирования.

Генетическая диагностика базируется на выявлении герминальных мутаций в генах репарации ДНК, в основном это 4 гена: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* [35].

Однако в клинической практике это занимает достаточно много времени и является дорогостоящим исследованием, поэтому генетическое тестирование всего населения практически невозможно и нецелесообразно.

Отделение колопроктологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова одним из первых в нашей стране начало заниматься проведением генетического консультирования с целью диагностики наследственных форм КРР [36]. Была показана необходимость создания групп повышенного риска (на основании Амстердамских критериев и критериев Bethesda), которые необходимо подвергать генетическому консультированию.

Кроме того, было доказано, что ни один из клинических критериев в отдельности не является абсолютным и направление на генетическую консультацию целесообразно только при наличии не менее 3 клинических факторов.

В случае подтверждения в результате генетического консультирования наследственной природы КРР в послеоперационном периоде показано тщательное диспансерное наблюдение. Необходимо выделить 2 основные группы для диспансеризации. Прежде всего, это сами пациенты с синдромом Линча, подвергнутые хирургическому лечению, так как у них имеется повышенный риск развития метакронных новообразований и вторая группа — члены их семей. Учитывая тот факт, что возникновение ЗНО возможно в любом возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к КРР, клинический мониторинг за состоянием их здоровья должен осуществляться на протяжении всей жизни [37].

В настоящее время наиболее эффективным методом диагностики при наблюдении за лицами с высоким риском развития КРР и пациентами с ННПРТК является тотальная фиброколоноскопия.

Американская медицинская ассоциация рекомендует проводить фиброколоноскопию членам семей пациентов с синдромом Линча начиная с возраста 20–25 лет ежегодно или 1 раз в 2 года. В случае выявления герминогенных мутаций в гене *MSH6* скрининг следует начинать с 30 лет [38]. Пациентам с ННПРТК, подвергнутым хирургическому лечению, необходимо также ежегодно выполнять фиброколоноскопию.

Помимо КРР при синдроме Линча наиболее часто являются ЗНО женской репродуктивной системы: рак эндометрия (40–60 % женщин с герминогенными мутациями), рак яичников (12–15 %) [39], у женщин программа наблюдения должна быть дополнена трансвагинальным ультразвуковым исследованием малого таза, определением онкомаркера СА-125. Данная диагностическая программа наблюдения должна осуществляться ежегодно у пациенток с ННПРТК, которым было произведено хирургическое лечение, и у их родственниц начиная с возраста 30–35 лет.

Рекомендации по наблюдению за родственниками пациентов с синдромом Линча представлены в табл. 2 [38].

Исследования по проблеме диагностики наследственных форм КРР на базе нашего отделения продолжают. В частности, до настоящего времени нет работ, описывающих герминальные мутации, ответственные за предрасположенность к наследственному

РТК, встречающиеся в популяции Российской Федерации. Поиск устойчивых герминальных мутаций в популяции жителей России, детерминирующих предрасположенность к наследственному РТК, создание диагностической панели, возможность внедрения генетической диагностики в программу скрининга РТК, на наш взгляд, является перспективным направлением исследований на сегодняшний день.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2011. С. 260.
- Papapolychriadis C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis. *Tech Coloproctol* 2004;8:7–9.
- Fearnhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull* 2002;64:27.
- Park J.G., Kim I.J. Hereditary colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:78–87.
- Wärthin A. 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. *Arch Int Med* 1913;12:546–55.
- Lynch H.T., Lynch P.M. Molecular screening for the Lynch syndrome — better than family history? *N Engl J Med* 2005;352:1920–2.
- 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;117:206–12.
- Boland C.R. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. *Fam Cancer* 2005;4:211–8.
- Vasen H.F., Boland C.R. Progress in genetic testing, classification and identification of Lynch syndrome. *JAMA* 2005;293:2028–30.
- Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J., Snyder C.L., Lynch J.F., Boland C.R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009;76:1–18.
- Watson P., Vasen H.F., Mecklin J.P. et al. The risk of extra-colonic, extraendometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444–9.
- Hampel H., Frankel W.L., Martin E. et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783–8.
- Strate L.L., Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control* 2005;16:201–13.
- Legget B. Clinical and public health challenges of cancer. When is molecular genetic testing for colorectal cancer indicated? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:389–93.
- Lynch H.T., de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801–18.
- Pancholi A., Collins D., Lindley R., Gandhi P. Muir–Torre syndrome: a case report and screening recommendations. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:9–10.
- Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M., Lynch H.T. International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5.
- 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;116:1453–6.
- Rodriguez-Bigas M., Boland C., Hamilton S. et al. National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758–62.
- Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Syngal S., de la Chapelle A., Ruschoff J., Fishel R. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
- Liu B., Parsons R., Papadopoulos N. et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996;2:169–74.
- Lawes D.A., SenGupta J.B., Boulos P.B. Pathogenesis and clinical management of HNPCC. *Br J Surg* 2002;89:1357–69.
- Ilyas M., Straub J., Tomlison I.P., Bodmer W.F. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 1999;35:335–51.
- Hampel H., Frankel W.L., Martin E., Arnold M., Khanduja K. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851–60.
- Prolla T.A., Pang Q., Alani E. et al. *MLH1*, *PSM1* and *MSH2* interactions during the ignition of DNA mismatch repair in yeast. *Science* 1994;265:1091–3.
- Vasen H.F. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:113–26.
- Wijner J., de Leuw W., Vasen H.F. et al. Familial endometrial cancer in female carriers of *MSH6* germline mutation. *Nat Genet* 1999;23:142–4.
- Munoz J.C., Lambiasi L.R. Hereditary colorectal cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/188613-overview>
- Vasen H.F., Wijnem J.T., Menko F.H. et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020–7.
- Watson P., Hasen H.O., Mecklin J.P. et al. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96:516–20.
- Muller A., Edmontson T.B., Dietmaier W. et al. MSI-testing in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma (HNPCC). *Dis Markers* 2004;20:225–36.
- De la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003;349:209–10.
- Thibodeau J.N., Bren J., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816–21.
- Gruber S.B. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology* 2006;130:577–87.
- Егоренков В.В., Имянитов Е.Н., Правосудов И.В. и др. Клинические аспекты наследственного неполипозного рака толстой кишки: опыт проведения генетического консультирования. *Вопр онкол* 2008;54(2):178–82.
- Burke W., Petersen G., Lynch P. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997;277:915–9.
- Lindor N.M., Petersen G.M., Hadley D.W., Kinney A.Y. et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507–17.
- Watson P., Vasen H.F., Mecklin J.P. et al. The risk of extra-colonic, extraendometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444–9.