

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный  
научный центр  
колопроктологии»  
Минздрава РФ, Москва  
<sup>2</sup> ГБОУ ДПО РМАПО  
Минздрава РФ, Москва

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ РАКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.С. Цуканов<sup>1</sup>, В.П. Шубин<sup>1</sup>, Н.И. Поспехова<sup>1</sup>, И.Ю. Сачков<sup>1</sup>,  
В.Н. Кашников<sup>1</sup>, Ю.А. Шельгин<sup>1,2</sup>

*Наследственные раки  
желудочно-кишечного  
тракта включают целую  
группу разнообразных  
заболеваний*

### Введение

В 2011 году в России показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения составил 368,1 случая, что на 17,3% выше, чем в 2001 году. На долю злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится около 15% от всех случаев онкологических заболеваний. При этом наиболее часто поражаются желудок, ободочная и прямая кишка [6]. Существенная доля рака ЖКТ (до 5-10%) обусловлена наследственной предрасположенностью, а именно герминальными мутациями определенных генов [22, 29]. Выявление этих мутаций важно с фундаментальной точки зрения, так как позволяет внести существенный вклад в изучение особенностей мутационных процессов в разных популяциях. Кроме того, у всех кровных родственников больных с выявленной наследственной причиной возможно проведение скрининга и ранней диагностики заболевания. Обнаружение мутаций у родственников позволяет сформировать группу риска и проводить ее пожизненный мониторинг с целью своевременной диагностики ранних форм заболевания. При развитии рака у носителя мутации важной для хирурга является необходимость разработки и применения индивидуальной лечебной тактики, с учетом высокого риска развития метастатического рака. Данная статья посвящена основным наследственным формам рака ЖКТ.

### Синдром Линча

Наиболее частой наследственной формой рака ЖКТ является синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки). Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное герминальной мутацией в одном из генов репарации неспаренных оснований [26]. У европейцев частота его встречаемости варьирует в пределах 1:500 – 1:1000 человек [31]. Помимо рака толстой кишки в семьях с синдромом Линча встречается рак тела матки, желудка, тонкой кишки, мочевого пузыря и другие. Впервые семья с данным синдромом была описана американским ученым А. Уортином (A. Warthin) в 1913 году. Эта семья была обозначена как «семья G», так как перед иммиграцией в США проживала в Германии [46]. При детальном исследовании «семьи G» выяснилось, что 146 ее членов поражены раком ЖКТ и матки, который развивался в среднем возрасте 38 лет [47]. Однако исследование этой семьи последующего продолжения не получило, и повторное «открытие» данного синдрома было совершено Г. Линчем (H. Lynch), который выступил с докладом о «семье N» (N – от названия штата Небраска, места жительства семьи) на американском обществе генетики человека в 1965 году [27]. В дальнейшем именно он вел активный поиск и исследование семей с наследственным неполипозным колоректальным раком, что в итоге позволило выделить синдром Линча в отдельную нозологическую единицу [3].

В последние 20 лет благодаря достижениям молекулярной генетики были картированы гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH3*, *EPCAM* и другие, наследственные мутации в которых обуславливают синдром Линча. Более 90% мутаций сосредоточено в первых трех генах. Риск развития рака толстой кишки при мутациях этих генов составляет 60-80%. Данные гены кодируют белки, участвующие в сис-

теме репарации неспаренных оснований (система MMR) [44]. Инактивация генов системы MMR (вследствие наследственной мутации) приводит к возникновению в опухоли микросателлитной нестабильности (МСН). Микросателлитная нестабильность встречается более чем в 90% колоректальных опухолей, обусловленных синдромом Линча [45].

Синдром Линча составляет 3% от всех случаев рака толстой кишки (РТК), таким образом проводить молекулярно-генетическое исследование всех пациентов с колоректальным раком экономически абсолютно нецелесообразно, а, следовательно, важнейшей задачей является разработка критериев отбора пациентов имеющих мутацию. Для решения этой проблемы Г. Вазеном (H. Vasen) в 1989 году была сформирована международная группа по исследованию наследственного неполипозного рака толстой кишки (International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer – ICG-HNPCC). Первые критерии эта группа представила в 1991 году [43] в Амстердаме.

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

У пациента осуществлялся поиск наследственной мутации только в том случае, когда все эти критерии определялись одновременно.

В 1999 году также в Амстердаме рекомендации были расширены дополнительным пунктом о наличии в семье родственников с раком внекишечной локализации.

В 1996 году были предложены оригинальные, а в 2004 – переработанные «критерии Bethesda», которые были похожи на амстердамские, но с необязательным требованием выполнения всех критериев одновременно. Главным достижением данных рекомендаций нужно считать пункт об исследовании микросателлитной нестабильности в образце опухоли пациента, что позволило отсеять более 80% больных, не имеющих мутацию [39]. Так, с 1997 года применяются различные наборы микросателлитных маркеров (моно-, динуклеотидные) для определения МСН, их число, как правило, составляет 5 и включает такие маркеры, как BAT25 и BAT26 [32].

Альтернативным методом служит иммуногистохимическое исследование белков системы MMR в опухоли пациента, когда снижение уровня экспрессии определенного белка с высокой вероятностью указывает на мутированный ген. Однако чувствительность данного метода ниже, чем у метода исследования MSI, и составляет 94% [45]. В случае, когда нестабильность в опухоли не обна-

ружена, поиск мутаций не осуществляется. Если же в опухоли выявляется МСН, вторым этапом проводится поиск соматической мутации в гене *BRAF* для дифференцировки sporadических больных и пациентов с синдромом Линча. Если мутация в гене *BRAF* выявлена, такой рак считается sporadическим, если же мутации в гене *BRAF* нет, то пациенту необходимо исследование генов системы MMR [15]. Все описанные рекомендации позволили обнаружить существенное количество пациентов с синдромом Линча. К настоящему моменту в международную базу данных InSiGHT ([www.insight-group.org](http://www.insight-group.org)) внесено около 3000 уникальных герминальных вариантов в генах системы MMR. Однако ни одни критерии не позволяют обнаружить всех пациентов, имеющих мутацию, и разработка новых рекомендаций продолжается [48].

Важно отметить, что спектр мутаций в разных генах у пациентов с синдромом Линча определяется популяционной принадлежностью. Так, у финских пациентов в 83% случаев мутации обнаруживались в гене *MLH1*, при этом в базе данных InSiGHT ([www.insight-group.org](http://www.insight-group.org)) чаще указываются мутации в гене *MSH2*.

Клиническим вариантом синдрома Линча является описанный в 1995 году синдром Мьюир-Торре (когда вместе с классическими Линч-ассоциированными опухолями рак возникает и в сальных железах). При данном синдроме мутации чаще всего выявляются в гене *MSH2* [9]. Другим вариантом является синдром Тюрко (когда наряду со случаями колоректального рака встречаются опухоли головного мозга и глиобластомы). Данный синдром обусловлен биаллельными мутациями в гене *PMS2* [7].

Выявление наследственной мутации у здорового пробаанда предполагает включение его в группу риска с целью пожизненного проведения колоноскопии (с 20-25 лет – 1 раз в 1-2 года), эзофагогастроуденоскопии (с 30 лет – 1 раз в 1-2 года), УЗИ брюшной полости (с 30 лет – 1 раз в 1-2 года), а также гинекологических исследований у женщин (с 30 лет – 1 раз в 1-2 года) [45].

В случае выявления рака толстой кишки у пациента с мутацией рекомендовано проведение субтотальной колэктомии, что обусловлено увеличением продолжительности жизни по сравнению с частичной резекцией, однако, учитывая значимое снижение качества жизни после подобной операции, данный объем оперативного вмешательства необходимо обсудить с пациентом [45].

Опухоли с МСН имеют более благоприятный прогноз, чем микросателлитно стабильные опухоли, и вопрос по поводу проведения химиотерапии пациентам с синдромом Линча весьма дискуссионен. Некоторые исследования показали отсутствие выраженного эффекта при применении 5-фторурацила, а также неплохую эффективность иринотекана, но необходимы дальнейшие исследования [45]. Важно отметить, что регулярный прием аспирина снижает риск заболеваемости раком толстой кишки у пробандов с синдромом Линча, однако вопрос подбора оптимальной дозы также до конца не решен [41].

Наши собственные исследования позволили установить, что для российских больных с синдромом Линча характерна повышенная частота мутаций в гене *MLH1* – 80%. Также мутации были обнаружены в генах *MSH2* и *MSH6*. Доля синдрома Мьюир-Торре у наших пациентов составила 10% [2]. На основании проведенного исследования впервые были предложены 2 новых критерия для поиска именно российских пациентов с синдромом Линча:

1. РТК у пациента в возрасте до 42 лет и наличие у опухоли микросателлитной нестабильности.

2. Пациент с выявленной МСН в опухоли толстой кишки, в семье которого встретились еще 2 пораженных родственника.

Эффективность этих рекомендаций превысила показатели амстердамских и «критериев Bethesda» [4].

### Семейный аденоматоз толстой кишки

Вторым по частоте встречаемости наследственным раком ЖКТ является рак толстой кишки, возникающий на фоне семейного аденоматоза толстой кишки (САТК). Данное заболевание также имеет аутосомно-доминантный тип наследования и в основном обусловлено герминальной мутацией в гене *APC*, который кодирует белок, участвующий в WNT-пути и клеточной адгезии. Встречаемость у европейцев 1:5000-1:10000 новорожденных [33]. Риск развития колоректального рака у нелеченных пациентов составляет 100%. Считается, что до 1% РТК обусловлено САТК. Это наиболее легкая с точки зрения диагностики форма наследственного колоректального рака [22]. Клинически принято выделять 3 формы заболевания: классическая (от сотен до нескольких тысяч полипов в толстой кишке), тяжелая (более 5000 полипов) и ослабленная (менее 100 полипов). Если для первых двух форм характерны развитие рака толстой кишки у больного в возрасте до 35-40 лет и, как правило, отягощенный семейный анамнез, то в случае ослабленной формы рак возникает в возрасте около 60 лет, а в семье не всегда встречаются пораженные родственники [24, 36]. В 1986-87 гг. с помощью анализа сцепления в семьях с САТК на пятой хромосоме был картирован ген *APC*, после чего данный ген был клонирован [20]. Дальнейшее исследование этого гена позволило объяснить наличие разных форм заболевания, так как были выявлены регионы гена, мута-

ции в которых приводят к конкретному клиническому проявлению.

Так, для тяжелой формы заболевания были описаны кодоны 1250-1464, для классической – кодоны 157-1416 и 1465-1597 и для ослабленной участки 5-158 и 1596-2557 (рис. 1). Однако если вопрос об интервалах гена *APC* при ослабленной форме практически решен, то с границами между классической и тяжелой формой имеются серьезные трудности, вызванные, в том числе, и популяционными особенностями [28]. Кроме того необходимо отметить, что такие характеристики мутаций, как частота обнаружения и доля новых вариантов, также сильно зависят от исследуемой популяции. Так, выявляемость мутаций в зарубежных исследованиях у пациентов с САТК составляет 50-70% [28], а доля новых мутаций варьирует в пределах 25-65% [19]. При этом известно, что частота мутаций в гене *APC* существенно ниже у пациентов с ослабленной формой заболевания, чем у больных с количеством полипов более 100. К настоящему моменту в международной базе данных InSiGHT ([www.insight-group.org](http://www.insight-group.org)) описано почти 1200 уникальных наследственных вариантов в гене *APC*.

У пациентов с САТК встречаются аденомы желудка (у 9% больных), двенадцатиперстной кишки (34%), тонкой кишки (55%) [30].

Клиническими вариантами САТК являются синдром Тюрко (сочетание колоректальных полипов с опухолями центральной нервной системы), синдром Гарднера (полипоз желудочно-кишечного тракта, множественные остеомы и остеофибромы, опухоли мягких тканей) [38].

Пробанды, имеющие мутации в гене *APC*, должны проходить ежегодную колоноскопию с 10-12 лет, кроме того необходимы обследования желудка и щитовидной железы. Лечение пациентов с САТК в настоящее время производится исключительно хирургически: в основном колпроктэктомия [23]. При ослабленной форме САТК возможно эндоскопическое удаление единичных полипов, а проведение операции необходимо в более позднем возрасте, чем при классическом и тяжелом вариантах течения заболевания. Лекарственная терапия при САТК была предложена, однако не являлась разумной альтернативой операции. Основным препаратом ингибиторы СОХ-2 вызывал регрессию полипов только в больших дозировках, но побочные эффекты (сердечно-сосудистые и



Рис.1. Регионы гена *APC*, где находят мутации при разных формах САТК.

тромбоэмболические заболевания) привели к прекращению применения этого препарата [22].

По нашим собственным данным частота мутаций в гене *APC* у российских пациентов с количеством полипов, существенно превышающем 100, составила 60%, а доля новых мутаций была 30%. При этом необходимо отметить, что при классической и тяжелой формах мутации располагались с 213 по 1344 кодоны [2]. Интересным является тот факт, что мутация p.1309del5 встретилась у нескольких неродственных пациентов как при классическом, так и при тяжелом варианте САТК. Мутации, выявленные у пациентов с ослабленной формой, находились строго в соответствующих регионах.

### Мутация-ассоциированный полипоз

Как говорилось ранее, мутации в гене *APC* далеко не всегда выявляются при классической или тяжелой формах САТК, а при ослабленной форме их частота еще ниже. В связи с этим был проведен поиск дополнительного гена, обуславливающего заболевание, который увенчался успехом в 2002 году, когда был обнаружен ген *MUT* (*MutYH*), продукт которого участвует в эксцизионной репарации ДНК [8]. Биаллельные мутации данного гена приводят к развитию САТК, в основном числе случаев протекающего по ослабленному типу, а риск развития РТК у нелеченных больных составляет 80% [22]. Однако имеются данные о том, что и гетерозиготные мутации приводят к повышенному риску развития рака толстой кишки, например у финнов [16] и шотландцев [17]. Описанная ситуация свидетельствует о необходимости учитывать популяционные особенности при изучении гетерозиготных мутаций в гене *MUT*. Наиболее часто мутации расположены в 7 и 13 экзонах (Y165C и G382D). Эти мутации встречаются в 85% случаев заболевания. Наряду с повышенным риском развития РТК при мутациях в гене *MUT*, повышен риск развития рака двенадцатиперстной кишки [22]. Лечение при *MUT*-ассоциированном полипозе соответствует аналогичному при ослабленной форме САТК.

В результате проведенного нами исследования наследственные мутации в гене *MUT* были выявлены у 5 человек с количеством полипов менее 100 (3 биаллельных мутации и 2 мутации в гетерозиготном состоянии). Интересным является тот факт, что у одной пациентки с количеством полипов более 100, без выявленной мутации в гене *APC*, была обнаружена мутация G382D в гене *MUT* в гетерозиготном состоянии. Были исследованы доступные образцы ДНК ее ближайших родственников. Родословная семьи (рис. 2) предполагает аутосомно-доминантный тип наследования.

Был проведен поиск мутации G382D в контрольной выборке 106 пациентов, и ни у одного здорового человека она не встретилась. Полученные данные указывают на значимость гетерозиготных мутаций в гене *MUT* для риска развития *MUT*-ассоциированного полипоза у российских больных.

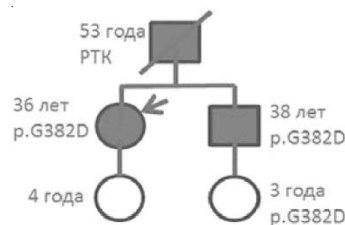


Рис. 2. Родословная семьи с наследованием мутации G382D в гене *MUT*

### Гамартонные полипозные синдромы

К гамартонному полипозу относятся синдром Пейца-Егерса, ювенильный полипоз и синдром Коудена. Суммарная частота всех этих синдромов не превышает 1% от всех случаев РТК. Синдром Пейца-Егерса – это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием гамартонных полипов в желудочно-кишечном тракте, преимущественно в толстой или тонкой кишке. Также полипы могут располагаться в бронхах, мочевом и желчном пузырях и мочеточнике [10]. Помогает в постановке клинического диагноза появление в детстве кожно-слизистой пигментации, как правило, губ и слизистой оболочки щек. Риск развития рака толстой кишки составляет 39%, а какого-либо другого рака ЖКТ может достигать 70%. Также повышен риск рака поджелудочной железы – 36% [40]. Около 70% случаев данного синдрома обусловлено мутациями в гене серин/треонин киназы *STK-11*. Носители мутации должны проходить колоноскопию каждые 2-3 года, начиная с 18 лет; ультразвуковое обследование щитовидной железы ежегодно с 30 лет; эзофагогастродуоденоскопию каждые 2-3 года с 8 лет [22]. В случае обнаружения полипов рекомендованы эндоскопическая полипэктомия или иссечение новообразований. В России нами впервые была выявлена наследственная мутация c.595-1G>A в гене *STK-11* у пациентки с синдромом Пейца-Егерса.

Вторым гамартонным синдромом является ювенильный полипоз. Он характеризуется развитием множественных полипов у несовершеннолетних на протяжении всего ЖКТ и приводит к увеличенному до 40% риску развития колоректального рака. Также повышен риск развития рака желудка и рака тонкой кишки, которые могут возникать в раннем возрасте [22]. Ювенильный полипоз нужно подозревать у лиц с количеством ювенильных полипов 3 и более в толстой кишке, множественными полипами в желудке и тонкой кишке, наличием нескольких ювенильных полипов у пациента с отягощенным семейным анамнезом [21]. Кроме того у пациентов могут быть геморрагические или кожно-слизистые телеангиэктазии, сердечно-легочные и другие аномалии. Ювенильный синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования и в 40% случаев вызван мутациями в генах *SMAD4* и *BMPR1A*. Носителям мутации показаны колоноскопия и гастродуоденоскопия с 18 лет каждые 2-3 года. При обнаружении полипов рекомендовано их эн-

доскопическое удаление, в некоторых случаях показаны колэктомия или гастрэктомия [22].

Еще одной наследственной формой гамартomatного полипоза является синдром Коудена, при котором гастроинтестинальные полипы сочетаются с различными поражениями кожи. Целый ряд онкологических заболеваний связан с этим синдромом, в том числе молочной, щитовидной железы, эндометрия и рак кожи. При синдроме Коудена описаны как доброкачественные, так и злокачественные опухоли толстой кишки [37]. Однако риск развития РТК при синдроме Коудена очень сложно рассчитать из-за его редкой встречаемости. Тип наследования аутосомно-доминантный. Причина возникновения – наследственные мутации в гене *P TEN*. Носителям мутации рекомендовано эндоскопическое исследование один раз в 3-5 лет, начиная с 35 лет [22].

### Наследственный рак желудка

Согласно классификации Лаурен (P. Lauren) от 1965 года рак желудка (РЖ) подразделяется на интестинальный (70%) и диффузный типы (30%) [25]. Если наследственно-обусловленные случаи интестинального рака встречаются, как правило, в составе других синдромов, то часть случаев диффузного РЖ вызвана собственным наследственным синдромом. Так, при исследовании семей с накоплением случаев диффузного РЖ в 1998 году в районе 16-й хромосомы 16q22.1 был картирован ген *CDH1*, отвечающий за клеточную адгезию [11]. С этого момента этот ген стали считать геном-супрессором диффузного наследственного РЖ. Для поиска семей, имеющих наследственные мутации, в 1999 году Международным Консорциумом по Раку Желудка (IGCLC) были введены критерии наследственного диффузного рака желудка [18]:

1. Два случая диффузного рака желудка у родственников 1-2 степени родства (у одного из больных рак должен быть диагностирован в возрасте до 50 лет).

2. Три (или более) случая диффузного рака желудка у родственников 1-2 степени родства, независимо от возраста.

Однако данные критерии несколько раз пересматривались и в одном из последних вариантов были дополнены пунктами об индивидуальном случае диффузного РЖ в возрасте до 40 лет, а также случае диффузного РЖ у одного родственника и случае долькового рака молочной железы у другого (при том, что хотя бы один из них возник в возрасте до 50 лет). Риск развития рака желудка у носителя мутации в гене *CDH1* составляет 80% и 60% риск развития долькового рака молочной железы [18]. Также описаны случаи, когда у носителей мутации развивался РТК. При исследовании гена *CDH1* необходимо учитывать, что в разных популяциях частота наследственных мутаций варьирует от 0 до 40% [14]. К настоящему моменту в мире найдено около 120 наследственных мутаций, располагающихся на протяжении всего гена. С учетом высокого риска развития РЖ у носителей мутации в раннем возрасте вопрос о проведении про-

филактической гастрэктомии весьма актуален. Так лицам старше 20 лет, имеющим наследственную мутацию в гене *CDH1*, рекомендовано проведение профилактической гастрэктомии [12].

В результате проведенного нами исследования пациентов с диффузным раком желудка впервые в России была найдена наследственная мутация с.1005delA в гене *CDH1* у молодой пациентки с РЖ. Эта же мутация была найдена у ее родственницы, также пораженной диффузным РЖ, кроме того еще 2 родственника страдали аналогичным заболеванием. Частота мутаций у российских пациентов с диффузным РЖ составила 11% [5].

Как уже было сказано, случаи генетически-обусловленного РЖ, преимущественно интестинального типа, могут встречаться в семьях с разными наследственными синдромами. Так описана встречаемость больных РЖ, в 2 раза превышающая среднепопуляционную, в шведских семьях с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*, которые в основном приводят к возникновению рака молочной железы и яичников [13]. В России также получены данные, которые указывают на встречаемость РЖ примерно у 3% носителей мутации в гене *BRCA1*, что дает возможность успешного применения у них платиносодержащих препаратов [1]. По нашим собственным данным от 1 до 3 случаев рака желудка встречается в каждой второй российской семье с синдромом Линча [2].

### Наследственный рак поджелудочной железы

Наследственный рак поджелудочной железы может встречаться в семьях с различными синдромами. Около 5-10% всех случаев рака поджелудочной железы встречается в семьях с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* или *PALB2*, которые в основном приводят к возникновению рака молочной железы и яичников [35]. В качестве диагностических средств у носителей мутации, в семьях которых встречались случаи рака поджелудочной железы, рекомендуется ультразвуковое обследование и проведение магнитно-резонансной томографии. В случае развития заболевания нужно учитывать возможность успешного применения препаратов платины у таких пациентов [1]. Также риск развития рака поджелудочной железы на 17% повышен у больных с мутациями в гене *CDKN2A*, при синдроме наследственной меланомы [42]. Кроме того больные этим заболеванием могут встречаться при синдроме Линча, семейном аденоматозе толстой кишки и некоторых других синдромах [35].

### Наследственный рак пищевода

Данные по наследственному раку пищевода единичны. Так, к настоящему моменту известно меньше 10 семей в мире с синдромом кератодермии и рака пищевода, в которых были обнаружены наследственные мутации в гене *RHBDF2*. Тип наследования аутосомно-доминантный, а все мутации были миссенс-вариантами, находящимися в регионе со 186 по 189 кодоны [34]. В качестве диагностических процедур членам таких семей можно

рекомендовать генетическое консультирование и поиск наследственной мутации, а в случае ее выявления необходимы регулярные эндоскопические обследования пищевода.

## Заключение

Описанная картина наследственных раков ЖКТ является ярким примером достижений клинической и молекулярной онкогенетики. Внедряются клинические рекомендации по отбору пациентов с наследственно-обусловленным раком ЖКТ, происходит исследование генов-

кандидатов, мутации в которых могут объяснить те молекулярно-генетические пробелы, которые в настоящее время имеются практически в каждом наследственном раковом синдроме. Кроме того исследуются механизмы, по которым в семье с определенным синдромом возникают раки разной локализации. Разрабатываются критерии, позволяющие отобрать всех (или практически всех) пациентов, имеющих герминальные мутации. Проводится поиск препаратов таргетной терапии, которые будут работать именно при наследственных раках ЖКТ.

## Список литературы

1. *Имянитов Е.Н.* Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта // *Практ. Онкол.* – 2012. – Т.13. – №4. – С. 219-228.
2. *Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Шубин В.П., Сачков И.Ю., Ачкасов С.И., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А.* Молекулярно-генетическая диагностика основных наследственных форм колоректального рака // *МедАлфавит.* – 2014. – Т.1. – №2. – С.11-15.
3. *Семенов Д.А., Ачкасов С.И., Цуканов А.С., Сушков О.И.* Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики // *Колопроктология.* – 2014 г. – Т. 49. – №3. – С. 57-61.
4. *Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П., Сачков И.Ю., Жданкина С.Н., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А.* Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов // *РЖГТК.* – 2014. – Т. 24. – №2. – С.78-84.
5. *Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Любченко Л.Н., Шубин В.П., Карпухин А.В., Музаффарова Т.А., Поспехова Н.И.* Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к диффузному раку желудка у российских пациентов // *Вопросы онкологии.* – 2013. – Т. 59. – № 5. – С.580-584.
6. *Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / *ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России.* – М.: – 2012. – 240с.
7. *Agostini M., Tibiletti M., Lucci-Cordisco E., Chiaravalli A., Morreau H., Furlan D., Boccuto L., Pucciarelli S., Capella C., Boiocchi M., Viel A.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16144131> // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P.1886-1891.
8. *Al-Tassan N., Cbmiel N., Maynard J., Fleming N., Livingston A., Williams G., Hodges A., Davies D., David S., Sampson J., Cheadle J.* Inherited variants of MYH associated with somatic G:C>T:A mutations in colorectal tumors // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol.30. – P.227-32.
9. *Barana D., van der Klift H., Wijnen J., Longa E., Radice P., Cetto G., Fodde R., Oliani C.* Spectrum of genetic alterations in Muir-Torre syndrome is the same as in HNPCC // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 125. – P.318-319.
10. *Beggs A., Latchford A., Vasein H., Moslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P.975–986.
11. *Berx G., Becker K., Hufner H., van Roy F.* Mutations of the human E-cadherin gene (CDH1) // *Hum. Mutat.* – 1998. – Vol. 12. – P. 226-237.
12. *Blair V., Martin I., Shaw D., Winship I., Kerr D., Arnold J.* Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol.4. – P.262-275.
13. *Bermejo Lorenzo J., Hemminki K.* Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing // *Annals of Oncology.* – 2004. – Vol. 15. – P.1834-1841.
14. *Brooks-Wilson A., Kaurab P., Suriano G., Leach S., Senz J., Greban N., Butterfield Y., Jeyes J., Schinas J., Bacani J., Kelsey M.* Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 41. – P.508-517.
15. *Domingo E., Laiho P., Ollikainen M., Pinto M., Wang L., French A., Westra J., Frebourg T., Espin E., Armengol M., Hamelin R., Yamamoto H., Hofstra R., Seruca R., Lindblom A., Peltomaki P., Thibodeau S., Aaltonen L., Schwartz S.J.* BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing // *J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 41. – P.664–668.
16. *Enholm S., Hienonen T., Suomalainen A., Lipton L., Tomlinson I., Kdrjd V., Eskelinen M., Mecklin J., Karhu A., Jdrvinen H., Aaltonen L.* Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients // *American Journal of Pathology.* – 2003. – Vol. 163. – P.837-832.
17. *Farrington S., Tenesa A., Barnetson R., Wiltshire A., Prendergast J., Porteous M., Campbell H., Dunlop M.* Germline Susceptibility to Colorectal Cancer Due to Base-Excision Repair Gene Defects // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 77. – P.112-119.
18. *Fitzgerald R., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D., Norton J., Ragnath K., Van Krieken J., Dwerryhouse S., Caldas C., International Gastric Cancer Linkage Consortium.* Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research // *J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 47. – P.436-444.

19. Gavert N, Yaron Y, Naiman T, Bercovich D, Rozen P, Shomrat R, Legum C, Orr-Urtreger A. Molecular analysis of the APC gene in 71 Israeli families: 17 novel mutations // *Hum. Mut.* – 2002. – Vol. 508. – P.1-7.
20. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // *Cell.* – 1991. – Vol. 66. – P.589-600.
21. Jasperson K, Tuohy T, Neklason D, Burt R. Hereditary and Familial Colon Cancer // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P.2044-2058.
22. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes // *Cancer J.* – 2011. – Vol. 17. – P.405-415.
23. Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Yawata K, Shimizu Y, Sano T, Ito S. Efforts to advance surgical treatments for patients with familial adenomatous polyposis for 40 years in a cancer hospital // *Hepatogastroenterology.* – 2013. – Vol. 60. – P.741-746.
24. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis // *Seminars in Surgical Oncology.* – 2000. – Vol.18. – P.314-323.
25. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1965. – Vol.64. – P. 31-49.
26. Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications // *Clin. Genet.* – 2009. – Vol. 76. – P.1-18.
27. Lynch H, Tips R, Krush A, Magnuson C. Family centered genetic counseling: role of the physician and the medical genetics clinic // *Nebr. State Med. J.* – 1965. – Vol. 50. – P.155.
28. Nieuwenhuis M, Vasen F. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2007. – Vol. 61. – P.153-161.
29. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23. – P.147-157.
30. Ponz de Leon M, Benatti P, Percesepe A, Cacciatori A, Sassatelli R, Bertoni G, Sabadini G, Varesco L, Gismondi V, Marenzi C, Montera M, Di Gregorio C, Landi P, Roncucci L. Clinical features and genotype-phenotype correlations in 41 Italian families with adenomatous coli // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol.31. – P. 850-860.
31. Rabner N, Steinke V, Schlegelberger B, Olschwang S, Eisinger F, Hutter P. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 18. – P.232.
32. Rodriguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S, Henson D, Jass J, Khan P, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89. – P.1758-1762.
33. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening // *Fam. Cancer.* – 2006. – Vol.5. – P.227-235.
34. Saarinen S, Vaheristo P, Lehtonen R, Aittomäki K, Launonen V, Kiviluoto T, Aaltonen L. Analysis of a Finnish family confirms RHBDF2 mutations as the underlying factor in tylosis with esophageal cancer // *Fam. Cancer.* – 2012. – Vol.11. – P.525-528.
35. Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb D. Inherited Pancreatic Cancer Syndromes // *Cancer J.* – 2012. – Vol. 18. – P.485-491.
36. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis // *Cell.* – 1993. – Vol.75. – P.951-957.
37. Stanich P, Owens V, Sweetser S, Khambatta S, Smyrk T, Richardson R, Goetz M, Patnaik M. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol.86. – P.489-492.
38. Turina M, Pavlik C, Heinimann K, Behrensmeier F, Simmen H. Recurrent desmoids determine outcome in patients with Gardner syndrome: a cohort study of three generations of an APC mutation-positive family across 30 years // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 28. – P.865-872.
39. Umar A, Boland C, Terdiman J, Syngal S, de la Chapelle A, Ryschoff J, Fishel R, Lindor N, Burgart L, Hamelin R, Hamilton S, Hiatt R, Jass J, Lindblom A, Lynch H, Peltomäki P, Ramsey S, Rodriguez-Bigas M, Vasen H, Hawk E, Barrett J, Freedman A, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96. – P.261-268.
40. Van Lier M, Wagner A, Mathus-Vliegen E, Kuipers EJ, Steyerberg E, van Leerdam M. High cancer risk in Peutz-Jegher syndrome: a systematic review and surveillance recommendations // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P.158-164.
41. Vasen H, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie J, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Genuardi M, Heinimann K, Hes F, Hodgson S, Karagiannis J, Lalloo F, Lindblom A, Mecklin J, Muller P, Myrboj T, Nagengast F, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson J, Stormorken A, Sijmons R, Tejpar S, Thomas H, Rabner N, Wijnen J, Järvinen H, Mulslein G; Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts // *Gut.* 2013. – Vol. 62. – P.812-823.
42. Vasen H, Gruis N, Frants R, van Der Velden P, Hille E, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden) // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 87. – P.809-811.

43. Vasen H, Mecklin J, Khan P, Lynch H. International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC) // *Dis. Colon Rectum*. – 1991. – Vol. 34. – P.424-425.
44. Vasen H, Mӱslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bulow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Rabner N, Hes F, Hodgson S, Mecklin J, Muller P, Myrhuuj T, Nagengast F, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson J, Stormorken A, Tejpar S, Thomas H, Wijnen J, Lubinski J, Jӱrvinen H, Claes E, Heinimann K, Karagiannis J, Lindblom A, Dove-Edwin I, Mӱller H. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe // *Fam. Cancer*. – 2010. - Vol. 9. – P.109-115.
45. Vasen H, Mӱslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes F, Hodgson S, Mecklin J, Muller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson J, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) // *J. Med. Genet*. – 2007. – Vol. 44. – P.353-362.
46. Warthin A. *Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the Pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895–1912* // *Arch. Int. Med*. – 1913. – Vol. 12. – P.546-555.
47. Warthin A. The further study of a cancer family // *J. Cancer Res*. – 1925. – Vol. 9. – P.279-286.
48. Weissman S, Burt R, Church J, Erdman S, Hampel H, Holter S, Jasperson K, Kalady M, Haidle J, Lynch H, Palaniappan S, Wise P, Senter L. 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. – Vol. 21.– P.484-493.