

А.С. Цуканов¹, И.А. Демидова², Г.А. Цаур³, А.Е. Друй⁴, Ю.В. Ольшанская⁴, Т.В. Кекеева⁵,
М.Л. Филипенко⁶, Е.Н. Имянитов⁷

Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁵ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

⁶ФГБУН ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Синдром Линча – один из наиболее распространённых наследственных онкологических синдромов, причиной которого являются патогенные варианты в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Наиболее часто данное заболевание проявляется карциномами толстой кишки и/или эндометрия, хотя несколько реже могут наблюдаться злокачественные поражения целого спектра органов. В условиях повседневной клинической практики основную массу пациентов, направляемых на диагностику синдрома Линча, составляют больные колоректальным раком, при этом их отличительными клиническими особенностями являются молодой возраст и/или наличие семейного онкологического анамнеза. Опухоли, ассоциированные с синдромом Линча, характеризуются микросателлитной нестабильностью (*microsatellite instability*, MSI). Данный тест используется в качестве критерия отбора пациентов и может выполняться как при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР), так и с использованием иммуногистохимического анализа. В случае обнаружения микросателлитной нестабильности ДНК, полученная из лимфоцитов пациента, подвергается анализу нуклеотидной последовательности перечисленных выше генов. Постановка диагноза синдрома Линча позволяет значительно модифицировать тактику лечения онкологического больного. Ранняя диагностика рака у здоровых носителей патогенных вариантов в генах синдрома Линча отличается исключительной клинической эффективностью.

Ключевые слова: наследственный рак; мутации; колоректальный рак; синдром Линча; микросателлитная нестабильность; диагностика

Для цитирования: Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е., Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л., Имянитов Е.Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):7-14. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14

Клиническая картина синдрома Линча

Синдром Линча – генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обуславливающее высокий риск развития рака толстой кишки, эндометрия и, в меньшей степени, некоторых других органов. Причиной развития опухолей является нарушение функционирования системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (*mismatch repair*, MMR) в одной из клеток органа-мишени, что приводит к накоплению мутаций в онкогенах и генах-супрессорах и злокачественной трансформации.

Первую семью с большим количеством случаев колоректального рака, карцином желудка и других опухолей в 1913 г. описал Aldred S. Warthin, однако после его смерти исследование данной семьи прекратилось [1]. Повторное открытие синдрома состоялось в 1966 г., когда Henry T. Lynch представил 2 семьи со случаями преимущественно рака толстой кишки [2]. Изначально Линч назвал синдром *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC), однако впоследствии выяснилось, что полипы при этом заболевании все-таки могут развиваться. Примечательно, что если в случае спорадического рака время от появления полипа до его злокачественной трансформации составляет около 10-15 лет, то при синдроме Линча рак развивается примерно за

35 месяцев [3, 4]. Морфологически опухоли пациентов с синдромом Линча довольно часто представлены слизистыми или низкодифференцированными карциномами [5, 6].

У носителей патогенных вариантов в генах *MLH1* и *MSH2* существенно повышены риски развития рака толстой кишки (до 80%), эндометрия (до 71%), органов мочевыделительной системы (до 25%), яичников (до 22%), тонкой кишки (до 12%) и др. [6]. Существуют и некоторые популяционные особенности: так в России при данной нозологии довольно часто встречается рак желудка, случаи которого относительно редки в США [6, 7]. Крайне важно отметить, что развитие злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Линча зачастую происходит в возрасте до 45-50 лет, т.е. существенно раньше, чем в общей популяции. Показатели пенетрантности (индивидуальные риски заболеть) в несколько раз ниже для генов *MSH6* и *PMS2*, при этом спектр ассоциированных опухолей ограничивается преимущественно карциномами гастроинтестинального тракта и эндометрия [7, 8].

Генетические изменения при синдроме Линча

Наиболее частой причиной синдрома Линча является присутствие патогенного варианта в одном из 4 генов системы MMR: *MLH1* (mutL homolog 1), *MSH2* (mutS homolog 2), *MSH6* (mutS homolog 6) или *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2). Еще одним геном, патогенные варианты в котором приводят к развитию синдрома Линча, является ген *EPCAM* (epithelial cellular adhesion molecule). Интересным представляется тот факт, что данный ген не является непосредственным участником системы MMR, однако он располагается на хромосоме рядом с геном *MSH2*. Крупные делеции 3-концевых последовательностей гена *EPCAM* могут вызывать гиперметилирование прилегающего промотора *MSH2*, что также проявляется как синдром Линча [9].

Система MMR исправляет ошибки, которые возникают из-за появления некоплементарных оснований при удвоении цепи ДНК. Данная система поддерживает целостность генома и препятствует появлению соматических мутаций [10-12]. Поскольку фактически все гены системы MMR являются генами-супрессорами опухолей, то для развития злокачественного новообразования в клетках органа-мишени должен произойти «второй удар» – соматическая инактивация оставшегося аллеля вовлеченного гена. Опухоли, которые возникают у пациентов с нарушением работы системы MMR, характеризуются

наличием феномена микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). MSI проявляется множественными мутациями в т. н. микросателлитах – участках ДНК, состоящих из повторяющихся элементов (от 1 до 6 нуклеотидов). Микросателлитная нестабильность встречается в различных солидных опухолях, она может быть вызвана как наследственными, так и соматическими изменениями в генах MMR [13]. Опухоли с MSI характеризуются огромной мутационной нагрузкой, в среднем более чем в 20 раз превышающей таковую в опухолях без MSI [14, 15]. Это влечет за собой появление большого количества опухолевых неоантигенов (аминокислотных последовательностей, которые не встречаются в норме и таким образом могут распознаваться иммунной системой), что, в свою очередь, обуславливает крайне высокую эффективность иммунотерапии [15].

Диагностика синдрома Линча

Поскольку синдром Линча вызывает лишь 3% от всех случаев колоректального рака и рака эндометрия, на протяжении последних 30 лет разрабатывались различные рекомендации по отбору пациентов для ДНК-анализа на предмет носительства патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Первоначально использовались т. н. Амстердамские критерии (версии I и II), которые учитывали исключительно клинические признаки: молодой возраст на момент диагноза заболевания и/или наличие нескольких случаев Линч-ассоциированных опухолей в пределах родословной [16].

Разработанные позже правила Bethesda [16, 17] предлагают выполнять исследование микросателлитной нестабильности у пациентов с колоректальным раком, если наблюдается соответствие хотя бы одному из следующих критериев:

- возраст до 50 лет;
- синхронный или метакронный колоректальный рак или другая Линч-ассоциированная опухоль;
- характерная для MSI гистологическая картина опухоли (высокая лимфоцитарная инфильтрация, муцинозная или перстневидно-клеточная гистология, или медуллярный характер роста) у пациентов в возрасте до 60 лет;
- наличие Линч-ассоциированной опухоли у родственника первой линии в возрасте до 50 лет;
- два и более случаев колоректального рака у родственников первой и второй линии.

Критерии Bethesda подразумевают, что тестирование патогенных вариантов генов синдрома Линча будет выполняться только в случаях положительного MSI-теста, таким образом они

применяются для отбора пациентов на предварительный скрининг-тест. Российскими специалистами были разработаны собственные клинические критерии отбора пациентов с колоректальным раком на MSI-тестирование, которые в качестве минимального стандарта рекомендуют подозревать синдром Линча либо у пациентов очень молодого возраста (до 43 лет), либо при наличии ещё как минимум 2 опухолей любой локализации у самого больного, либо у его кровных родственников [7].

Следует понимать, что значительное увеличение доступности и достоверности MSI-тестирования, во многом обусловленное привлечением внимания к данной проблеме за счёт появления новых методов лекарственного лечения MSI-позитивных опухолей, заметно видоизменило подходы к диагностике синдрома Линча. В настоящее время многие рекомендации говорят о необходимости обследования на предмет MSI всех пациентов с колоректальным раком и раком эндометрия – этот подход получил название «универсального» тестирования [18]. Примечательно, что ряд специалистов предлагает проводить исследование генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* у всех без исключения пациентов с выявленной микросателлитной нестабильностью, при этом в случае ограниченности ресурсов допустимо не включать в подобный анализ пожилых пациентов с негативным семейным анамнезом [19, 20]. Несмотря на существующие рекомендации по «универсальному» тестированию MSI, следует признать, что в условиях реальной клинической практики многие пациенты с колоректальным раком и раком эндометрия *de facto* не подвергаются подобному обследованию.

Нам представляется, что при любом сценарии, как при «универсальном» тестировании на MSI, так и при выборочном назначении MSI-тестов, нужно организовать диагностический процесс таким образом, чтобы пациенты из «группы риска» гарантированно получали должную диагностику на предмет синдрома Линча. Это подразумевает обеспечение исследования наследственных патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* всем или отобранным по клиническим критериям пациентам, у которых выявлена микросателлитная нестабильность в ходе «универсального» тестирования. Если «универсальное» тестирование не проводится, то отдельные группы пациентов должны гарантированно получить обследование на предмет MSI, и при этом быть направлены на дальнейшее генетическое обследование в случае положительного MSI-теста.

Примерные клинические критерии для пациентов с раком толстой кишки, эндометрия,

желудка или тонкой кишки, у которых относительно высока вероятность обнаружения синдрома Линча, можно сформулировать следующим образом:

- возраст до 50 лет на момент диагноза;
- наличие хотя бы одной из перечисленных выше разновидностей опухолей у родственника (родственницы) первой линии;
- наличие у пациента (пациентки) второй синхронной или метахронной карциномы;
- рак толстой кишки в любом возрасте в случае, если среди кровных родственников пациента отмечались 2 и более случаев онкологического заболевания.

Если пациент соответствует хотя бы одному из данных критериев, и у него уже выявлена MSI, он сразу направляется на анализ генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Если же пациенту ещё не выполнялось MSI-тестирование, то, в первую очередь, необходимо выполнить данный анализ в качестве прескринингового обследования на синдром Линча.

Следует отдельно упомянуть опухоли, которые не входят в спектр Линч-ассоциированных новообразований, и у которых феномен MSI был выявлен в ходе «случайного» обследования, например, с целью уточнения диагноза или подбора терапии. Этих пациентов также можно рассматривать как кандидатов на диагностику наследственного опухолевого синдрома, если у них присутствует как минимум один из перечисленных выше признаков [21].

В любом случае диагностику синдрома Линча необходимо начинать с выяснения статуса MSI, что позволит исключить из дальнейшего молекулярно-генетического поиска пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями. Важно отметить, что у больных колоректальным раком возможно использование как полимеразной цепной реакции (ПЦР), так и иммуногистохимического анализа (ИГХ) [18]. ПЦР-панель, включающая 5 мононуклеотидных маркеров (*BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR24* и *NR27*), является наиболее популярной для использования [17]. Эти маркеры являются т. н. мономорфными, т. е. имеют одинаковую длину практически у всех индивидуумов; таким образом изменение длины нуклеотидного повтора, выявляемое посредством капиллярного электрофореза, не требует обязательного использования нормальной ткани, полученной от того или иного пациента. Первоначально при разработке этой или аналогичных панелей маркеров результаты трактовались следующим образом: если стабильны все 5 маркеров, то опухоль расценивалась как микросателлитно-стабильная (MSS); если наблюдались нарушения 2 и более маркеров, то присваивался статус высокого уровня микросателлитной нестабильности

(MSI-H); если был нестабилен только 1 маркер, то делалось заключение о низком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-L). Однако с 2019 г. принято полагать, что фенотипа с низким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-L) не существует, поэтому подобная классификация оказалась упрямой [22]. Таким образом у пациентов могут быть опухоли только с MSS или MSI. В том же случае, когда в опухоли диагностируется только 1 нестабильный маркер, необходимо провести изучение этого же маркера в ДНК из нормальной ткани для исключения полиморфизма длины нуклеотидных повторов или применить метод ИГХ.

Ранее считалось, что наличие у пациентов с MSI соматической мутации p.V600E в гене *BRAF* указывает на спорадический характер опухоли [23]. Эти данные следует считать устаревшими, т. к. в мировой литературе продемонстрировано несколько случаев присутствия замены *BRAF* V600E в колоректальных опухолях, ассоциированных с синдромом Линча [24].

Метод ИГХ позволяет выявить инактивацию одного или нескольких белков, которые участвуют в системе MMR, что впоследствии существенно облегчает процедуру ДНК-диагностики наследственных патогенных вариантов. Так выпадение пары белков *MLH1/PMS2* предполагает дальнейшее изучение гена *MLH1*, при отсутствии экспрессии пары *MSH2/MSH6* наиболее вероятно наличие патогенного варианта в гене *MSH2*. Если наблюдается изолированное отсутствие окраски белков *MSH6* или *PMS2*, то анализу подвергаются соответствующие им гены с одноименными названиями. При этом ограничения в применении метода ИГХ обусловлены наличием в генах MMR патогенных наследственных миссенс-вариантов, приводящих к заменам аминокислот, инактивирующих функцию белка, но не изменяющих сайты распознавания белка используемыми антителами. В этих случаях не происходит потери соответствующего продукта, притом, что экспрессирующийся в результате белок, несущий замену всего одной аминокислоты, не способен выполнять своей функции. Подобные ситуации сопряжены с получением ложно-негативных результатов методом ИГХ, поэтому при наличии соответствующих условий многие специалисты предпочитают пользоваться ПЦР-тестами [25, 26].

В случае выявления в образце опухоли MSI необходимо провести у пациентов ДНК-диагностику наследственных патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Если у лаборатории есть возможность использования метода высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS), то можно выполнять исследование всех 5 генов

в рамках единого запуска. Если возможности для NGS ограничены, то практикуется исследование отдельных генов, на причастность которых указывают результаты ИГХ, либо первоначально анализируются гены *MLH1* и *MSH2*, которые являются наиболее частой причиной синдрома Линча [7, 27]. Следует констатировать, что в условиях реальной клинической практики секвенирование отдельных генов постепенно замещается использованием NGS-панелей. Метод NGS не в полной мере валидирован в отношении детекции делеций и дупликаций протяжённых участков генов, поэтому следует учитывать возможность использования дополнительного метода, MLPA, для выявления т. н. «крупных генных перестроек» (large gene rearrangements, LGRs).

В отдельных случаях даже выполнение высокопроизводительного секвенирования панели генов или целого экзона не позволяет установить патогенный структурный вариант. В таких ситуациях, при условии доступности исследовательских проектов, можно рассматривать вопрос о выполнении полногеномного секвенирования, которое позволит диагностировать варианты, расположенные в промоторных или интронных областях генов MMR [28, 29].

Для выяснения клинического значения найденных наследственных вариантов целесообразно проверить их патогенность в базе данных InSiGHT (www.insight-group.org), которая является весьма информативной в отношении генов MMR. Human Gene Mutation Database (HGMD®) может включать аллельные варианты, которые не содержатся в InSiGHT, при этом каждый из рассматриваемых аллелей имеет ссылки на соответствующие статьи. В случае обнаружения у больного не описанных ранее миссенс-вариантов целесообразно провести ДНК-диагностику его кровных родственников (в первую очередь, родителей, братьев и сестёр) с целью анализа сегрегации аллеля с заболеванием. На потенциальную патогенность аллельного варианта может указывать отсутствие экспрессии соответствующего белка или пары белков (см. выше), а также соматическая утрата оставшегося аллеля в опухолевой ткани (loss of heterozygosity, LOH).

В целом следует признать, что организация отбора пациентов на диагностику синдрома Линча и сам лабораторный анализ биологического материала сталкиваются с большим количеством чрезвычайно важных нюансов. Это накладывает определённые требования к специалистам, которые участвуют в этом процессе.

Диагностика родственников

Поскольку вероятность передачи патогенного варианта от родителей к детям составляет 50%,

необходимо провести ДНК-диагностику у всех кровных родственников (родители, взрослые дети, братья, сестры и т. д.) пациента с генетически подтвержденным диагнозом синдрома Линча. В случае выявления у здорового человека патогенного аллеля гена системы MMR, ему рекомендуется выполнение колоноскопии с интервалом 1-2 года, начиная с возраста 20-25 лет, а также эзофагогастродуоденоскопии с интервалом 3-5 лет, начиная с возраста 30-35 лет. Всем женщинам, у которых диагностированы патогенные варианты *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*, необходимо выполнять УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия. Спектр рекомендуемых обследований зависит от того, какой ген является поврежденным; действительно, некоторые гены синдрома Линча ассоциированы с заметным увеличением риска новообразований за пределами желудочно-кишечного и репродуктивного тракта. Так при наличии патогенного варианта в гене *MSH2* в 23% российских семей наблюдались пациенты с опухолями органов мочевыделительной системы (мочеточник, мочевой пузырь, почка), что указало на необходимость проведения у носителей соответствующих мутаций скрининговых анализов мочи, а также УЗИ органов малого таза, начиная с 30-35 лет [30]. Чрезвычайно важно подчеркнуть, что ранняя диагностика опухолей у пациентов с синдромом Линча является исключительно эффективной, она практически полностью позволяет избежать летальных исходов онкологического заболевания [8].

Особенности лечения карцином у пациентов синдромом Линча

Хирургическое лечение пациентов с синдромом Линча имеет определённые особенности. В случае выполнения у пациентов с колоректальным раком органосохраняющих операций, таких как сегментарные резекции толстой кишки, у них сохраняется высокий риск развития первично-множественных опухолей в оставшихся отделах органа-мишени. Именно этим фактором обусловлены клинические рекомендации по проведению расширенного объема оперативного вмешательства при развитии первого новообразования данного органа: колэктомии при опухоли в ободочной кишке или колпроктэктомии при раке прямой кишки [6, 7]. Таким образом еще на дооперационном этапе необходимо тщательно объяснять пациенту все имеющиеся риски, поскольку окончательное решение об объеме операции должно всегда оставаться за самим больным.

На опухоли, выявляемые при синдроме Линча, полностью распространяются все клинические

рекомендации, разработанные для карцином с микросателлитной нестабильностью. Присутствие MSI в резектабельном колоректальном раке ассоциировано с пониженным риском местного или отдалённого рецидива онкологического заболевания. Накоплено достаточно большое количество лабораторных и клинических данных, свидетельствующих о низкой эффективности адъювантной монотерапии 5-фторурацилом у подобных пациентов, поэтому при опухолях второй стадии допускается отказ от химиотерапии после операции [31]. Комбинированная терапия 5-фторурацилом и оксалиплатином сохраняет свою эффективность при нарушениях MMR, поэтому пациенты с третьей стадией колоректального рака получают адъювантное лечение вне зависимости от статуса MSI [32, 33]. MSI является агностическим показанием для назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим распространением опухолевого процесса [34].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med (Chic). 1913;XII(5):546-555. doi:10.1001/archinte.1913.00070050063006.
2. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117(2):206-12.
3. Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. Ann Surg Oncol. 2013;20(6):1829-36. doi:10.1245/s10434-012-2858-5.
4. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):340-3. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.033.
5. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. Cancer J. 2011;17(6):405-15. doi:10.1097/PP0.0b013e318237e408.
6. Syngal S, Brand R, Church J. ACG Clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62; quiz 263. doi:10.1038/ajg.2014.435.
7. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Семёнов Д.А. и др. Генетические и фенотипические характеристики 60 российских семей с синдромом Линча. Колопроктология. 2021;20(3):35-42 [Shelygin YuA, Achkasov SI, Semenov DA, et al. Genetic and phenotypic characteristics of 60 Russian families with Lynch syndrome. Koloproktologia. 2021;20(3):35-42 (In Rus.)]. doi:10.33878/2073-7556-2021-20-3-35-42.
8. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV, et al. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes.

- Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1099-1116. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.042.
9. Tuttlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome: literature review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013;11(1):9. doi:10.1186/1897-4287-11-9.
 10. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell.* 1993;75(5):1027-38. doi:10.1016/0092-8674(93)90546-3.
 11. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutations in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature.* 1994;368(6468):258-61. doi:10.1038/368258a0.
 12. Akiyama Y, Sato H, Yamada T, et al. Germ-line mutations of hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res.* 1997;57(18):3920-3.
 13. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park W, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017;8:15180. doi:10.1038/ncomms15180.
 14. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733.
 15. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, et al. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e976052. doi:10.4161/2162402X.2014.976052.
 16. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *J Med Genet.* 2007;44(6):353-62. doi:10.1136/jmg.2007.048991.
 17. Umar A, Boland C, Terdiman J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-8. doi:10.1093/jnci/djh034.
 18. Seppälä T, Latchford A, Negoi I, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *J Surg.* 2021;108(5):484-498. doi:10.1002/bjs.11902.
 19. Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(9):1032-1041. doi:10.6004/jnccn.2019.0044.
 20. Li D, Hoodfar E, Jiang SF, et al. Comparison of Universal Versus Age-Restricted Screening of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Using Mismatch Repair Immunohistochemistry: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(1):19-26. doi:10.7326/M18-3316.
 21. Shia J. The diversity of tumours with microsatellite instability: molecular mechanisms and impact upon microsatellite instability testing and mismatch repair protein immunohistochemistry. *Histopathology.* 2021;78(4):485-497. doi:10.1111/his.14271.
 22. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232-1243. doi:10.1093/annonc/mdz116.
 23. Deng G, Bell I, Crawley S, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(1 Pt 1):191-5. doi:10.1158/1078-0432.ccr-1118-3.
 24. Bläker H, Haupt S, Morak M, et al. Age-dependent performance of BRAF mutation testing in Lynch syndrome diagnostics. *Int J Cancer.* 2020;147(10):2801-2810. doi:10.1002/ijc.33273.
 25. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn.* 2008;10(4):293-300. doi:10.2353/jmoldx.2008.080031.
 26. Chen W, Hampel H, Pearlman R, et al. Unexpected expression of mismatch repair protein is more commonly seen with pathogenic missense than with other mutations in Lynch syndrome. *Hum Pathol.* 2020;103:34-41. doi:10.1016/j.humpath.2020.07.001.
 27. Yanus GA, Akhapkina TA, Iyevleva AG, et al. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur J Med Genet.* 2020;63(3):103753. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103753.
 28. Zhong X, Arita M, Yamada K, et al. A single nucleotide substitution (-107C-->G) in the hMLH1 promoter found in colorectal cancer population reduces transcriptional activity. *Biochem Genet.* 2007;45(9-10):671-81. doi:10.1007/s10528-007-9104-z.
 29. Clendenning M, Buchanan D, Walsh M, et al. Mutation deep within an intron of MSH2 causes Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2011;10(2):297-301. doi:10.1007/s10689-011-9427-0.
 30. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф... дис. докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ»;2017:48 [Tsukanov AS. Strategy of complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Research Center for Medical Genetics: Moscow. 2017:48 (in Rus.)].
 31. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):350-391 [Fedyanin MY, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Practical guidelines for the medical treatment of colorectal and rectosigmoid cancer. *Malignant Tumors.* 2020;10(3s2-1):350-391 (In Rus.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
 32. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(7):30. doi:10.1007/s11864-015-0348-2.
 33. Sun BL. Current microsatellite instability testing in management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20(1):e12-e20. doi:10.1016/j.clcc.2020.08.001.
 34. Kok M, Chalabi M, Haanen J. How I treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000511. doi:10.1136/esmoopen-2019-000511.

Поступила в редакцию 19.09.2022
 Прошла рецензирование 03.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

A.S. Tsukanov¹, I.A. Demidova², G.A. Tsaur³,
A.E. Druy⁴, Yu.V. Olshanskaya⁴, T.V. Kekeeva⁵,
M.L. Filipenko⁶, E.N. Imyanitov⁷

Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

⁵N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation

⁶Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, the Russian Federation

⁷N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Lynch syndrome is one of the most common hereditary cancer syndromes, caused by pathogenic germline variants

in the MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 or EPCAM genes. The most common types of the disease are carcinomas of the colon and/or endometrium, although, less frequently, malignant lesions can develop in a range of organs. In routine clinical practice, colorectal cancer patients make up the majority of patients referred for diagnosis of Lynch syndrome. Their main clinical features are a young age and/or a family history of cancer. Lynch syndrome-associated tumors are characterized by microsatellite instability (MSI). MSI screening is used as a patient selection criterion and can be performed either by polymerase chain reaction (PCR) or by immunohistochemical analysis (IHC). If microsatellite instability is detected, the DNA obtained from the patient's lymphocytes is subjected to nucleotide sequence analysis of the genes listed above. In case Lynch syndrome is diagnosed, the treatment of the cancer patient can be considerably modified. Early diagnosis of cancer in healthy Lynch syndrome pathogenic variant carriers is extremely clinically effective.

Keywords: hereditary cancer, mutations, colorectal cancer, Lynch syndrome, microsatellite instability, diagnosis

For citation: Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A., Druy A.E., Olshanskaya Yu.V., Kekeeva T.V., Filipenko M.L., Imyanitov E.N. Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):7-14. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14

Сведения об авторах

Цуканов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель отдела лабораторной генетики, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, ул. Саляма Адила д. 2; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>, tsukanov81@rambler.ru.

Демидова Ирина Анатольевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, строения с 1 по 26; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>, dema-80@yandex.ru.

Цаур Григорий Анатольевич, д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии, ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбурга, 620149, г. Екатеринбург ул. С.Дерябиной, 32; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>, tsaur@mail.ru.

Друй Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, Dr-Druy@yandex.ru.

Ольшанская Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1, yuliaolshanskaya@gmail.com.

Кекеева Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>, kekeeva@mail.ru.

Филипенко Максим Леонидович, канд. биол. наук, гл. науч. сотр., зав. лабораторией фармакогеномики ФГБУН ИХБФМ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, max@niboch.nsc.ru.

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru.

Tsukanov Alexey Sergeevich, DSc (Med.), Head of the Department of Laboratory Genetics, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, 2, Salama Adil str., Moscow, 123423, Russia, tsukanov81@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>.

Demidova Irina Anatolevna, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow City Oncology Hospital No. 62, 1-26/27, Istra village, Stepanovskoye, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia, dema-80@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>.

Tsaur Grigory Anatolevich, DSc (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Regional Children's Clinical Hospital, 32, Deryabinaya str., Ekaterinburg, 620149, Russia, tsaur@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>.

Druy Alexander Evgenevich, PhD (Med.), Clinical Laboratory Diagnostic Physician, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samora Machel str., GPS-7, Moscow, 117997, Russia, Dr-Druy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>.

Olshanskaya Julia Viacheslavovna, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samora Machel str., GPS-7, Moscow, 117997, Russia, yuliaolshanskaya@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>.

Kekeyeva Tatyana Vladimirovna, PhD (Med.), Leading researcher, Laboratory of Epigenetics, N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia, kekeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>.

Filipenko Maxim Leonidovich, PhD (Bio.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, 8 Ak. Lavrentieva str., Novosibirsk, 630090, Russia, max@niboch.nsc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>.

Imyanitov Evgeny Naumovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.