

А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, С.И. Ачкасов, Д.А. Семенов, А.В. Варданян,
В.Н. Кашиников, Ю.А. Шельгин

Синдром Линча у российских пациентов

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, Москва

Синдром Линча – наследственный колоректальный раковый синдром, обусловленный мутациями в генах системы репарации ДНК. Исследованы клинико-генетические характеристики 27 российских пациентов с синдромом Линча. Герминальные мутации обнаружены в генах MLH1 (у 14 больных), MSH2 (у 11 человек) и MSH6 (у 2 пациентов). Восемь мутаций не были описаны ранее. Клинические особенности этой группы российских пациентов заключались в раннем среднем возрасте развития первого рака – 36,7 лет; преимущественном (72,4%) поражении левых отделов толстой кишки; возникновении большинства (70,6%) метакхронных опухолей в течение 10 лет после предыдущей операции; высокой (53,6%) частоте низкодифференцированных аденокарцином. Описанная генетико-фенотипическая картина указывает на необходимость более прицельного отбора пациентов с подозрением на синдром Линча, а также целесообразность разработки клинических рекомендаций по мониторингу и оперативному лечению именно российских больных.

Ключевые слова: синдром Линча, колоректальный рак, гены MMR

Синдром Линча – один из наиболее частых наследственных раковых синдромов, обусловленный герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований, характеризующийся развитием опухолей преимущественно в толстой кишке. Данный синдром получил название в честь американского ученого Генри Линча, описавшего в 1966 г. две семьи, в которых случаи рака толстой кишки (РТК) и других органов встретились у нескольких кровных родственников [8]. В 1991 году в Амстердаме были разработаны первые критерии по поиску пациентов с синдромом Линча, включающие клинические характеристики пациента (возраст развития непוליпозного колоректального рака до 50 лет), а также данные семейного анамнеза (наличие 3 и более случаев РТК у представителей разных поколений) [14]. В дальнейшем критерии были расширены введением дополнительного пункта о наличии случаев рака другой локализации [15].

В девяностые годы 20 века были обнаружены гены системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR), мутации в которых обуславливают синдром Линча: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и другие. При этом в большинстве случаев (около 90-95%) мутации выявляются в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* [12]. Частота носительства мутаций у европейцев по некоторым оценкам составляет от 1:1000 до 1:500 [11]. Риск развития колоректального рака у носителя мутации достигает 70-75% [6]. Наиболее часто у европейцев и североамериканцев первая опухоль развивается именно в правых отделах толстой кишки (60-80% случаев). Кроме того, повышены риски развития раков и другой локализации: эндометрия (71%), простаты (30%), мочевыделительной системы (25%), яичников (20%), молочной железы (18%), желудка (13%), тонкой кишки (12%) и других органов [6]. Данные о рисках развития раков разной локализации у носителей мутации легли в основу разработанного для них пожизненного клинического мониторинга, который включает проведение эндоскопического обследования толстой кишки, начиная с возраста 20-25 лет (не реже одного раза в 1-2 года); УЗИ органов брюшной полости, анализ мочи, ЭГДС и гинекологические обследования у женщин с 30-35 лет (ежегодно) [6]. Крупномасштабное мультицентровое исследование CAPP2, в котором приняли участие 937 человек, имеющих мутацию в одном из генов MMR, продемонстрировало, что регулярный прием аспирина рекомендован носителю мутации в качестве профилактического мероприятия, снижающего риск развития колоректального рака. При этом эффективная ежедневная доза препарата (100 мг, 300 мг или 600 мг) должна быть установлена в продолжающемся до 2021 года исследовании CAPP3 [5]. В случае развития рака у носителя мутации для хирурга особенно важно сделать правильный выбор объема оперативного вмешательства с учетом высокого риска синхронно-метакхронных опухолей. Так, при развитии РТК, больному показано выполнение колэктомии с илеоректальным анастомозом, хотя окончательное решение по объему планируемой операции остается за пациентом. При выявлении первого РТК у больного старше 60 лет возмож-

но выполнение сегментарной резекции, однако такие случаи крайне редки [6].

Для пациентов из разных популяций характерно наличие как клинических, так и генетических особенностей [2, 10]. В этой связи в 2014 году в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России были разработаны критерии по поиску именно российских пациентов с синдромом Линча [1]. Предложенных критериев всего два: наличие микросателлитной нестабильности в злокачественной опухоли толстой кишки у пациента в возрасте до 43 лет; наличие микросателлитной нестабильности в злокачественной опухоли толстой кишки у пациента, в семье которого отмечено еще два (или более) случая онкологического заболевания.

Данная статья посвящена результатам исследования клиничко-генетических характеристик российских пациентов с синдромом Линча, выявленных с учетом предложенных критериев.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 27 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом «синдром Линча». Среди пациентов было 12 женщин и 15 мужчин в возрасте от 26 до 76 лет (табл.1). Все они находились на лечении или клиническом мониторинге в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с октября 2012 по август 2016 года.

Молекулярно-генетическое исследование включало выделение ДНК из лимфоцитов крови с использованием набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» («ДНК-технология», Россия); амплификацию кодирующих экзонов генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* на программируемом термоциклере ТП4-ПЦР-01-«Терцик» («ДНК-технология», Россия); исследование вариантов первичной структуры полученных фрагментов с помощью конформационно-чувствительного электрофореза на приборе Sequi-Gen GT («Bio-Rad», США), секвенирование фрагментов ДНК с помощью прибора ABI PRISM 3500 (8 capillaries) («Life Technologies», США). Часть образцов исследовалась на секвенаторе нового поколения Juniq 454 («Roche», Швейцария) с последующим подтверждением найденных мутаций на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500. Проведена ДНК-диагностика у 26 родственников пациентов с синдромом Линча.

Клиничко-инструментальное обследование заключалось в изучении семейного анамнеза и истории заболевания, эндоскопическом обследовании толстой кишки, эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у пациентов, соответствующих предложенным критериям, синдром Линча был диагностирован у 27 неродственных больных (табл.1). Наследственные мутации выявлены в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. Наибольшее количество мутаций (14/27) обнаружено в гене *MLH1*: с.298C>T (p.Arg100X), с.546-

2A>G, с.1896+1G>C, с.299G>C (p.Arg100Pro), с.2038T>C (p.Cys680Arg), с.2073_2074delAT (p.Ser692X), с.1225C>T (p.Gln409X), с.677G>T (p.Gln197ArgfsX8), с.350C>T (p.Thr117Met), с.1520dupT (p.Leu507PhefsX8), с.445dupC (p.Gln149ProfsX23); вариант с.1852_1854del (p.Lys618del) найден у 3 пациентов. При этом согласно базе данных InSiGHT (www.insight-group.org) у большинства европейцев мутации чаще встречаются в гене *MSH2*, однако в финской популяции больше половины мутаций также выявляется в гене *MLH1*. В гене *MSH2* у обследованных пациентов найдено 11 мутаций: с.1968C>A (p.Tyr656X), с.1174A>T (p.Lys392X), с.345_348del4 (p.Asp116GlyfsX57), с.1968C>G (p.Tyr656X), с.2407dupA (p.Thr803AsnfsX6), с.1288A>T (p.Lys430X), с.2086C>T (p.Pro696Ser), с.989T>C (p.Leu330Pro), с.571_573delCTC (p.Leu191del) вариант с.942+3A>T выявлен у 2 больных. В гене *MSH6* обнаружено 2 мутации: с.2234T>A (p.Ile745Asn), с.3577G>T (p.Glu1193X).

Таблица 1. Сведения о пациентах с установленным диагнозом «синдром Линча»

Пол М / Ж	Возраст первого рака средний, лет (от-до)	Соответствуют: критерию 1 / критерию 2	Мутация в гене: MLH1 / MSH2 / MSH6
15 / 12	36,7 (24-50)	9 / 18	14 / 11 / 2

Девятнадцать из 27 обнаруженных герминальных мутаций встретились в базах данных Human Gene Mutation Database (HGMD®) и/или InSiGHT (www.insight-group.org). Таким образом, 8 мутаций описываются нами впервые. Рассмотрим их подробнее.

В гене *MLH1* обнаружена одна мутация сайта сплайсинга с.1896+1G>C и две мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания: с.2073_2074delAT (p.Ser692X), с.445dupC (p.Gln149ProfsX23). Все описанные варианты приводят к возникновению укороченного белка, соответственно, являясь истинно патогенными. В гене *MSH2* найдены 4 новые мутации: 2 мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания: с.345_348del4 (p.Asp116GlyfsX57) и с.2407dupA (p.Thr803AsnfsX6); нонсенс-мутация с.1174A>T (p.Lys392X) и миссенс-мутация с.2086C>T (p.Pro696Ser). Первые 3 мутации являются патогенными, так как приводят к возникновению укороченного белка. Функциональное значение миссенс-мутации с.2086C>T (p.Pro696Ser) было исследовано с помощью программы «Mutation taster» (<http://www.mutationtaster.org>), которая с высокой вероятностью (0,99999) показала, что данный вариант является патогенным. Кроме того, на патогенное значение данного варианта указывают наличие микросателлитной неста-

бильности в опухоли пациента, а также тот факт, что в этом же кодоне гена *MSH2* в базе Human Gene Mutation Database (HGMD®) уже описана другая патогенная миссенс-мутация с.2087C>T (p.Pro696Leu). В гене *MSH6* впервые описана нонсенс-мутация с.3577G>T (p.Glu1193X), которая является патогенной, так как приводит к возникновению укороченного белка.

Среди найденных мутаций обнаружены повторяющиеся варианты. Так, мутация с.1852_1854del (p.Lys618del) в гене *MLH1* выявлена у 3 неродственных пациентов, а вариант с.942+3A>T в гене *MSH2* встретился у 2 больных. При этом каждый из вариантов в базе данных InSiGHT (www.insight-group.org) описан уже более 130 раз у пациентов из разных популяций, что говорит о сложности решения задачи по «эффекту основателя» относительно этих мутаций.

Данные об описанных у российских пациентов мутациях позволяют сделать выводы о целесообразности начала ДНК-диагностики при подозрении синдрома Линча у больного именно с гена *MLH1*, а также необходимости исследования всех кодирующих экзонов в генах MMR.

Для выяснения клинических особенностей пациентов проведено изучение таких характеристик опухоли, как возраст возникновения, локализация, стадия, степень дифференцировки (табл. 2). Кроме того, проанализирован семейный онкологический анамнез.

Средний возраст развития первой опухоли у российских пациентов составил 36,7 года. Согласно данным наиболее репрезентативного мультицентрового исследования (537 семей с синдромом Линча из 40 центров), проведенного у европейцев, средний возраст возникновения первого рака, не зависимо от локализации, составлял 45 лет [4]. Более того, у 5 (18,5%) из 27 обследованных пациентов первый колоректальный рак развился в возрасте от 24 до 28 лет, при том, что риск развития рака именно в этом возрасте у других европейских пациентов не превышает 5% [4]. У 3 из 4 пациенток первый рак развился в эндометрии в возрасте от 31 до 37 лет, еще у одной пациентки первая опухоль возникла в левом яичнике в 35 лет, в то время как риск развития аналогичных опухолей в указанном возрасте у больных из других популяций также не превышает 5% [4]. Полученные данные говорят о важности проведения эндоскопического обследования толстой кишки у всех российских носителей мутаций в генах MMR, уже начиная с возраста 20 лет, а гинекологических исследований у женщин с 30 лет.

Из 29 опухолей, впервые развившихся в толстой кишке (у 2 пациентов было по 2 синхронные опухоли) только в 8 (27,6%) случаях рак

встретился в правых отделах и в 21 (72,4%) случае – в левых отделах (из них 7 случаев — в прямой кишке). Эти данные выделяют наших пациентов в сравнении с пациентами из других европейских популяций, у которых в 60-80% случаев рак локализуется в проксимальных отделах толстой кишки [6]. Анализ данной ситуации крайне актуален ввиду решения вопроса об объеме оперативного вмешательства у пациента с первой опухолью в толстой кишке. Как было сказано выше, в связи с высоким риском развития метахронного рака в случае выполнения сегментарной резекции по поводу первой опухоли пациенту необходимо сразу предложить колэктомия с илеоректальным анастомозом [6]. Однако, преимущественно дистальная локализация колоректальных опухолей у российских пациентов диктует необходимость разработки собственных рекомендаций по хирургической тактике у такого рода больных.

Согласно данным S. Parry и соавт. риск возникновения метахронной опухоли через 10, 20 и 30 лет после проведения сегментарной резекции по поводу колоректального рака составляет 16%, 41% и 62% соответственно [9]. Рассмотрим данные наших пациентов с точки зрения развития метахронных опухолей после проведения операции по поводу колоректального рака. У 13 (48,1%) из 27 человек в оставшихся отделах толстой кишки развился второй рак. При этом в течение 10 лет после первой операции рак развился у 9 (69,2%) человек, в промежутке от 10 до 20 лет – у 2 (15,4%) больных, от 20 до 30 лет – также у 2 (15,4%) больных. Третья опухоль в толстой кишке возникла у 4 пациентов через 2, 6, 13 и 29 лет после операции по поводу второго рака (табл. 2). Таким образом, в большинстве случаев (70,6%) метахронные опухоли развиваются уже в первые 10 лет после предыдущей операции, что важно учитывать при планировании объема оперативного вмешательства и проведении послеоперационного клинического мониторинга.

При анализе характера роста и распространенности первого колоректального рака выяснилось, что наиболее частой стадией является T4 – 15 (51,7%) случаев, стадия T3 обнаружена – в 7 (24,1%) случаях, стадия T2 – в 5 (17,2%) случаях, стадии T1 и Tis – по 1 (по 3,5%) случаю. Метастазирование в лимфоузлы отмечено в 8 (27,6%) случаях, а отдаленные метастазы выявлены только у 2 (6,9%) пациентов. Полученные данные о преимущественно местнораспространенном характере роста первой опухоли, а также низкой частоте метастазирования согласуются с данными пациентов из других европейских популяций [13]. При этом у 13 пациентов с метахронной опухолью в толстой кишке метаста-

зы в лимфоузлы отмечены в 5 (38,5%) случаях, однако, случаев отдаленного метастазирования не выявлено. Из 4 пациентов, у которых развился третий рак в толстой кишке, только у 1 (25%) выявлено метастазирование в лимфоузлы. Данные об отсутствии отдаленного метастазирования при метакронных опухолях можно объяснить фактором адекватного клинического мониторинга [3].

По данным зарубежных исследователей наиболее часто первые колоректальные опухоли у пациентов с синдромом Линча характеризуются низкой степенью дифференцировки [7]. У обследованных нами пациентов также в 15 (53,6%) случаях первых раков выявлены низкодифференцированные аденокарциномы, в 12 (42,9%) случаях – умереннодифференцированные аденокарциномы и, кроме того, по одному случаю высокодифференцированной аденокарциномы и рака *in situ* (по 3,5%).

При анализе онкологического анамнеза у пробандов и их родственников выяснилось, что суммарное количество злокачественных новообразований в 27 изученных семьях составило 121

случай. На первом месте по частоте встречаемости расположился колоректальный рак – 86 случаев; далее следуют рак желудка – 10 случаев; рак тела матки – 9 случаев; рак молочной железы – 4 случая; рак мочеочника – 3 случая; рак яичников – 2 случая, опухоль головного мозга (встречающаяся при крайне редком клиническом варианте синдрома Линча – синдроме Тюрко) – 2 случая; по 1 случаю рака почки, мочевого пузыря, простаты, поджелудочной железы и лейкоз. Таким образом, у российских пациентов второе место по частоте встречаемости занял рак желудка, который у других европейских больных занимает лишь шестое место [6], что указывает на необходимость проведения ЭГДС у всех носителей мутаций.

При проведении ДНК-диагностики у 26 кровных родственников пациентов с синдромом Линча патогенные мутации обнаружены у 13 человек. Все они внесены в группу риска с проведением пожизненного клинического мониторинга. При этом у 2 носительниц мутации во время проведения эндоскопического обследования выявлены опухоли в толстой кишке, что по-

Таблица 2. Клинические данные о больных с синдромом Линча

Пациент	1й РТК Локализация — Возраст	1й РТК TNM Гистологическое строение	Метакронные опухоли Локализация — Возраст
1	Прямая — 53	T4N0M0 НДА	РТМ — 35, Сигм. — 54
2	ПОК — 31	T2N0M0 НДА	
3	Восх. — 40	T4N0M0 УДА	Сигм. — 68, ПОК — 70
4	ПОК — 50	T4bN2M1 НДА	
5	Нисх. — 33	TisN0M0 is	
6	Восх. — 27	T4N0M0 НДА	ПОК — 50
7	Нисх. — 44	T4N0M0 НДА	Восх.+Слепая+Прямая+РЖ — 45
8	Сигм. — 37	T4N0M0 УДА	Восх. — 39, ПОК — 68
9	Прямая — 41	T3N0M0 УДА	Восх. — 43
10	Сигм. — 41	T3N0M0 УДА	
11	Прямая — 33	T4N1M0 УДА	
12	Сигм. — 24	T4N0M0 НДА	Прямая — 26
13	Нисх. — 46	T2N0M0 УДА	Восх. — 60
14	ПОК — 42	T3N0M0 НДА	Рак простаты — 58, РМоч — 60
15	Прямая — 38	T3N1M0 УДА	РТМ — 31, Слепая — 46
16	ПОК+Прямая — 45	T2N0M0 НДА+T2N0M0 УДА	
17	Сигм. — 62	T4N0M0 НДА	РТМ — 44
18	Прямая+Сигм. — 51	T2N0M0 НДА+T1N0M0 УДА	РТМ — 37
19	Сигм. — 39	T4N2M0 УДА	РТК — 47
20	Сигм. — 27	T3N0M0 НДА	Слепая — 47, Прямая — 53
21	Сигм. — 31	T3N0M0 УДА	
22	Прямая — 50	T4N1M0 НДА	Восх.+Нисх. — 54
23	Сигм. — 27	T4N0M0 УДА	
24	ПОК — 39	T4N1M0 НДА	
25	Слепая — 55	T3N0M0 НДА	РЯ — 35, Прямая — 63, Сигм. — 76
26	Сигм. — 34	T4N1M0 ВДА	
27	Сигм. — 28	T4N2M1 НДА	

Примечание. ПОК — Поперечная ободочная кишка, Восх. — восходящая кишка, Нисх. — нисходящая кишка, Сигм. — сигмовидная кишка, УДА — умереннодифференцированная аденокарцинома, НДА — низкодифференцированная аденокарцинома, ВДА — высокодифференцированная аденокарцинома, РТМ — рак тела матки, РМоч — рак мочеочника, РЖ — рак желудка, РЯ — рак яичников

звонило выполнить им плановые хирургические вмешательства. В настоящее время обе чувствуют себя удовлетворительно.

Заключение

Синдром Линча установлен у 27 российских пациентов с колоректальным раком. Данные, полученные по герминальным мутациям, говорят о целесообразности начинать молекулярно-генетическое исследование при подозрении синдрома Линча с гена *MLH1*, а также демонстрируют необходимость исследования всех кодирующих экзонов генов системы репарации ДНК. К выявленным клиническим особенностям больных необходимо отнести ранний средний возраст развития первого рака – 36,7 лет; преимущественное (72,4%) поражение левых отделов толстой кишки; тот факт, что большинство (70,6%) метакронных опухолей развивается в течение 10 лет после предыдущей операции; высокую (53,6%) частоту низкодифференцированных аденокарцином. Также важно отметить, что второе место по частоте встречаемости после РТК занимает рак желудка.

Описанная генетико-фенотипическая картина указывает на необходимость более прицельного отбора пациентов с подозрением на синдром Линча, а также целесообразность разработки клинических рекомендаций по мониторингу и оперативному лечению именно российских больных.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5597.2016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов // РЖГГК. – 2014. – Т. 24. – №2. – С. 78-84.
2. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Клинико-генетические особенности российских пациентов с синдромом Линча // Молекулярная медицина. – 2015. – № 1. – С. 34-38.
3. Чернышов С.В. Скрининг колоректального рака. Обзор литературы // Колопроктология. – 2009. – № 2. – С. 55 – 59.
4. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S. et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes in Lynch syndrome // *JAMA*. – 2011. Vol. 305. – P. 2304–2310.
5. Burn J., Mathers J., Bishop D. Chemoprevention in Lynch syndrome // *Fam. Cancer*. – 2013. – Vol. 12. – P. 707-718.
6. Giardiello F., Allen J., Axilbund J. et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer // *Dis. Colon Rectum*. – 2014. – Vol. 57. – P. 1025-1048.
7. Kastrinos F., Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes // *Cancer J*. – 2011. – Vol. 17. – P. 405–415.
8. 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. – Vol. 117. – P. 206-212.
9. Parry S, Win AK, Parry B et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 950–957.
10. Pérez-Cabornero L., Infante M., Velasco E. et al. Genotype–phenotype correlation in MMR mutation positive families with Lynch syndrome // *Int. J. Colorectal Dis*. – 2013. – Vol. 28 (9). – P.1195–201.
11. Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B. et al. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) // *Eur. J. Hum. Genet*. – 2010. – Vol. 18.
12. Rustgi A. The genetics of hereditary colon cancer // *Genes Dev*. – 2007. – Vol.21. – P. 2525–2538.
13. Thiel A., Heinonen M., Kantonen J et al. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome // *Virchows Arch*. – 2013. – Vol. 463. – P. 613–621.
14. Vasen H. F., Mecklin J. P., Khan P. M. et al. International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC) // *Dis. Colon Rectum*.— 1991. — Vol. 34. — P. 424–425.
15. Vasen H. F., Watsan P., Mecklin J. P. et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1453–1456

Поступила в редакцию 08.09.2016 г.

*A.S.Tsukanov, V.P.Shubin, N.I.Pospekhova, S.I.Achkasov,
D.A.Semenov, A.V.Vardanyan, V.N.Kashnikov,
Yu.A.Shelygin*

Lynch syndrome in Russian patients

A.N.Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology
Moscow

Lynch syndrome is a hereditary colorectal cancer syndrome caused by mutations in the DNA repair system genes. We studied the clinical and genetic characteristics of 27 Russian patients with Lynch syndrome. Germinal mutations were found in genes *MLH1* (14 patients), *MSH2* (11 patients) and *MSH6* (2 patients). Eight mutations have not been described previously. The clinical features of this group of patients consisted of early average age of the first cancer — 36.7 years, predominant (72.4%) damage of the left colon, occurs most (70.6%) metachronous tumors for 10 years after the previous surgery, high (53.6%) frequency of poorly differentiated adenocarcinomas. The described genetic and phenotypic pattern indicates a need for more targeted selection of patients with suspected Lynch syndrome as well as the feasibility of the development of clinical guidelines for monitoring and surgical treatment exactly Russian patients.

Key words: Lynch syndrome, colorectal cancer, genes MMR