

Казахский национальный медицинский университет
имени С. Д. Асфендиярова

УДК: 616.345-006.6-07

на правах рукописи

БАЛТАЕВ НУРЛАН АНАРКУЛУЛЫ

**Оптимизация ранней диагностики колоректального рака
у лиц с наследственно отягощенным анамнезом**

специальность 8D10103 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант:
Кайдарова Диляра Радиковна
доктор медицинских наук, профессор
академик Национальной академии наук
Республики Казахстан
Зарубежный научный консультант:
Расулов Арсен Османович
доктор медицинских наук, профессор

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Эпидемиология колоректального рака в мире и Республике Казахстан.....	16
1.1.1 Эпидемиология колоректального рака в мире.....	16
1.1.2 Эпидемиология колоректального рака в Республике Казахстан.....	17
1.2 Генетические и эпигенетические факторы семейных и наследственных вариантов колоректального рака.....	21
1.3. Роль и место генетического скрининга в процессе оптимизации и индивидуализации ранней диагностики колоректального рака	29
1.4 Современные подходы к ранней диагностике колоректального рака у лиц с наследственно отягощённым анамнезом.....	31
1.5 Системы высокопроизводительного секвенирования в ранней диагностике и стратификации риска у лиц с наследственно отягощённым анамнезом.....	32
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Предмет и объект исследования.....	36
2.2 Дизайн исследования.....	39
2.3 Материал для исследования.....	40
2.4 Методы исследования.....	40
2.4.1 Комплексное клинико-генетическое исследование пациента.....	40
2.4.2 Формирование баз данных.....	40
2.4.3 Забор биологического материала.....	41
2.4.4 Выделение геномной ДНК	41
2.4.5 Подготовка библиотек ДНК и массивное параллельное секвенирование.....	41
2.4.6 Анализ данных секвенирования и биоинформационная обработка.....	42
2.4.7 Аннотация, интерпретация и классификация вариантов.....	42
2.4.8 Метод эндоскопического исследования.....	43
2.4.9 Методы статистической обработки данных.....	43
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Клинико-фенотипическая характеристика исследуемых групп	47
3.2 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов–носителей патогенных генетических вариантов.....	53
3.3 Молекулярно-генетическая характеристика родственников пациентов.....	69
3.4 Результаты колоноскопии родственников пациентов.....	77
3.5 Результаты комбинированной оценки диагностической значимости уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА в группе лиц с наследственной предрасположенностью к КРР.....	84

3.6 Научно-обоснованные предложения по оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.....	86
3.6.1 Процесс оптимизация ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.....	86
3.6.2 Оценка синдромальной патологии.....	89
3.6.3 Стратификация риска у условно здоровых родственников пациентов с КРР.....	89
3.6.4 Тактика персонализированной диагностики у условно здоровых родственников в зависимости от категории риска семейного КРР.....	91
4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акт внедрения результатов исследования в практику работы ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Астана».....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акт внедрения результатов исследования в практику работы КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Акт внедрения результатов исследования в практику работы КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Акт внедрения результатов исследования в практику работы КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды».....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Евразийский патент на изобретение № 045105.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Анкета пациента.....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж – Индивидуальная регистрационная карта пациента.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ И – Категории риска колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.....	152

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие правовые и нормативные акты:

1. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения».
2. Постановление Правительства Республики Казахстан от 16 октября 2020 г. № 672 «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и о признании утратившими силу некоторых решений Правительства Республики Казахстан».
3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 г. № 221/2020 «Об утверждении перечня диагностических услуг, в том числе лабораторной диагностики, включенных в специализированную медицинскую помощь в амбулаторных условиях».
4. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 г. № 174/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведениям данных исследований».
5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2021 г. № 112 «Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан».
6. Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 г. № 874 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023–2027 годы».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применены следующие термины с соответствующими определениями:

Колоректальный рак – генетически гетерогенная группа злокачественных новообразований, развивающихся из эпителия ободочной и прямой кишки.

Наследственные варианты колоректального рака – случаи заболевания, при которых этиологическую роль играют известные мутации в идентифицированных генах предрасположенности.

Семейные варианты колоректального рака – варианты с агрегацией случаев заболевания у нескольких кровно родственных индивидуумов, при отсутствии идентифицированных мутаций, определяющих наследственную предрасположенность.

Спорадические варианты колоректального рака – случаи заболевания, возникающие при отсутствии наследственной основы или семейной агрегации заболевания.

Семейная агрегация КРР – количество случаев заболевания КРР у членов одной семьи с указанием характера родственной связи между ними.

Семейные кластеры – группы членов одной семьи с КРР, являющихся родственниками 1 степени родства друг другу.

Аденома с высоким риском малигнизации (advanced adenoma, AA) – аденоматозные полипы, имеющие повышенный риск малигнизации. Характеризуются размером ≥ 10 мм, наличием как минимум 25% villous компонента в строении, дисплазией высокой степени.

Семейный колоректальный рак типа X (familial CRC type X, FCCTX) – тип семейной агрегации КРР, при котором члены одной семьи соответствуют диагностическим критериям Amsterdam, но в их опухолях отсутствует дефицит белков системы MMR.

Персонализация ранней диагностики КРР – адаптация процесса активного выявления риска, предопухолевых состояний и ранних форм КРР на основании индивидуальных фенотипических и генетических характеристик пациентов и их кровных родственников.

Индексное колоноскопическое исследование (index colonoscopic screening examination) – колоноскопическое исследование, проводимое условно здоровым лицам с генетическим риском КРР при отсутствии клинических показаний к рутинной диагностике.

Индексный пациент – пораженный индивидуум с КРР, которому условно здоровые, обследуемые лица приходится родственниками первой степени родства.

NCCN – Национальная сеть многопрофильных онкологических центров США.

Секвенирование нового поколения – группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для формального определения их первичной структуры. Технология позволяет анализировать одновременно множество участков генома.

Мультигенное тестирование в онкологии – молекулярно-генетические тесты, при которых одновременно анализируется ряд генов на герминальном или соматическом уровнях.

Патогенные мутации – генетические изменения, приводящие к синтезу функционально-неполноценного белкового продукта. Характеризуются ассоциацией с определенным заболеванием, подтвержденной на репрезентативных выборках в исследованиях типа случай-контроль.

Генетический скрининг в онкологии – методология активной идентификации мутаций в специфических генах с целью стратификации наследственных рисков онкологических заболеваний.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применены следующие сокращения терминов и наименований:

КРР – колоректальный рак

РК – Республика Казахстан

МЗ – Министерство здравоохранения

АОЦ – Алматинский онкологический центр

ИГФ – Институт генетики и физиологии

МНВО – Министерство науки и высшего образования

КОКСОН – Комитет по обеспечению качества в сфере образования и науки

СЛ – синдром Линча

ННКРР – наследственный неполипозный колоректальный рак

САП – семейный аденоматозный полипоз

СНСП – синдром наследственного смешанного полипоза

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

ЮПС – ювенильный полипозный синдром

MMR – система (генов/белков) репарации неправильно спаренных оснований

MSI – микросателлитная нестабильность

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимия (иммуногистохимические методы исследования)

ПВ – патогенный (генетический) вариант

МГТ – мультигенное тестирование

ГС – генетический скрининг

СА – семейный анамнез

НОА – наследственно отягощенный анамнез

ПМО – первично-множественные опухоли

NGS – секвенирование нового поколения

РМЖ – рак молочной железы

РЭ – рак эндометрия

РПК – рак прямой кишки

РОК – рак ободочной кишки

РЯ – рак яичников

РЖ – рак желудка

НГТ – наследственная геморрагическая телеангиэктазия

ГОБМП – гарантированный объем бесплатной медицинской помощи

ВТМУ – высокотехнологичные медицинские услуги

ИЧР – индекс человеческого развития

КазМУНО – Казахский медицинский университет непрерывного образования

КазНИИОиР – Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

РПН – регистр прикрепленного населения (централизованная информационная система, содержит единую базу данных о фактическом прикреплении граждан к медицинским организациям ПМСП)

ПО – программное обеспечение

ИМТ – индекс массы тела

ВГПЭС – врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным республиканского канцер-регистра, в Республике Казахстан колоректальный рак (КРР) в 2025 г. занял 2 место в общей структуре онкологической патологии, 3 место по смертности от злокачественных опухолей. Ежегодно в стране выявляется более 4000 новых случаев КРР [1]. По опубликованным данным исследователей, доля семейных и наследственных вариантов КРР (синдромальной и не синдромальной природы) составляет около 25-30% от всех случаев заболевания [2]. Учитывая ежегодное число случаев КРР в Республике Казахстан (РК) более 4000 и среднее количество кровных родственников у каждого пациента 4-5 человек, в группу риска семейного и наследственного КРР входят около 4000-5000 условно здоровых лиц. Однако они не вовлекаются в процессы активной и персонализированной диагностики, и обращаются за медицинской помощью с опухолевым процессом, часто имеющим местно-распространенный характер. Важно отметить, что большинство условно здоровых родственников пациентов относятся к лицам молодого и среднего возраста, большинство из них не входит в национальную программу скрининга КРР по возрастному критерию [3].

Исследование ДНК пациентов и их родственников методом мультигенного тестирования (МГТ) позволяет выявлять патогенные генетические варианты, являющиеся этиологическими факторами, или модулирующие риск развития КРР [4]. Это, в свою очередь, ставит задачу разработать систему персонализированной доклинической диагностики и наблюдения условно здоровых лиц с целью снижения заболеваемости КРР. В тоже время в Республике Казахстан до настоящего времени не была разработана система ранней диагностики КРР у условно здоровых лиц с НОА на основе мультигенного тестирования, а проведенные NGS исследования частоты спектра патогенных мутаций при КРР немногочисленны, и носят фундаментальный, а не практический характер [5]. Без получения клинически значимых данных о геноме пациента и молекулярном профиле опухоли (являющихся наиболее достоверными источниками предиктивной и прогностической информации), в настоящее время невозможно осуществлять персонализированную диагностику и лечение. Это особенно актуально для КРР, при котором выявление патогенных мутаций у условно здоровых родственников пациентов является основанием для проведения им колоноскопии с целью раннего выявления патологии толстой кишки [6].

Для решения обозначенной практической задачи, было выполнено данное диссертационное исследование, в котором впервые в РК дано научное обоснование оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе комбинации МГТ и экспертной колоноскопии. Результаты данного исследования позволяют достигнуть положительного эффекта в виде снижения заболеваемости КРР у условно здоровых лиц, имеющих наследственную предрасположенность, за счет

стратификации риска, персонализированной диагностики и раннего выявления патологии толстой кишки. Данный положительный эффект для системы здравоохранения РК определяет важность предпринятого диссертационного исследования. Таким образом, степень важности данного диссертационного исследования для решения проблемы оптимизации ранней диагностики КРР определяет его актуальность.

Актуальность темы диссертационного исследования соответствует современным направлениям фундаментальных и прикладных исследований в онкологии, проводимым в мире. Актуальность темы диссертационного исследования соответствует также нормативно-правовым и директивным документам:

1. Кодексу Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (Статья 5. Принципы законодательства Республики Казахстан в области здравоохранения, п. 16) государственная поддержка отечественной медицинской и фармацевтической науки, внедрения передовых достижений науки и техники в области профилактики, диагностики, лечения <...>, а также мирового опыта в области здравоохранения) [7],
2. Комплексному плану по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 гг. (Направление 2 – «Высокоэффективная ранняя диагностика») [8], а также
3. Перечню приоритетных направлений биомедицинских исследований, утвержденных Научно-техническим советом Министерства здравоохранения РК (Раздел 1. Здоровье нации: профилактика и управление болезнями, п. 2) Онкология: раннее выявление и лечение).

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования соответствует современным направлениям фундаментальных и прикладных исследований в онкологии, проводимым в мире и в Республике Казахстан.

Цель исследования

Научное обоснование оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели, основными задачами исследования являются:

1. Изучить характер агрегации случаев колоректального рака в семьях пациентов из группы исследования.
2. Изучить спектр и частоту патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР в группе пациентов на основе секвенирования нового поколения (NGS).
3. Изучить спектр и частоту патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР и проанализировать результаты колоноскопии в группе условно здоровых родственников пациентов – носителей патогенных генетических вариантов.

4. Определить диагностическую значимость сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА в группе условно здоровых родственников пациентов с КРР.

5. Разработать и научно обосновать систему оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

Материалы и методы исследования

Исследование представляет собой открытое проспективное когортное сравнительное исследование с участием человека и использованием биологических образцов. Дизайн исследования разработан в соответствии с Протоколом исследования, утверждённым Научным Советом Казахстанского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО) (протокол № 5 от 03.12.2020 г.), Локальной этической комиссией КазМУНО (протокол № 2 от 16.02.2021 г.), Локальной этической комиссией Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) (протокол № 1 от 12.05.2021 г.). В исследование включено всего 247 человек – 155 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет, проходивших обследование и лечение в Алматинском онкологическом центре (АОЦ) Управления общественного здоровья города Алматы и 92 условно-здоровых родственника пациентов. Критериями включения в исследования для пациентов являлись: 1) верифицированный опухолевый процесс, относящийся к железистому раку толстой кишки (злокачественная опухоль из клеток эпителия) – аденокарциномы различной степени дифференцировки; 2) возраст пациентов старше 18 лет; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения для пациентов являлись: 1) опухолевый процесс в толстой кишке, относящийся не к железистому раку; 2) плоскоклеточные опухоли прямой кишки и анального канала; 3) возраст пациентов менее 18 лет; 4) невозможность дачи добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями включения в исследования для родственников пациентов являлись: 1) отсутствие на момент проведения колоноскопии воспалительных заболеваний кишечника и инфекционных заболеваний, сопровождающихся нарушением функций толстой кишки; 2) отсутствие ранее выявленного онкологического заболевания; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) кровное родство с пациентом с КРР. Критериями исключения для родственников пациентов являлись: 1) опухолевый процесс в толстой кишке; 2) наличие другого ранее выявленного онкологического заболевания; 3) невозможность дачи добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Анкетирование, забор крови у несовершеннолетних родственников пациентов проводились в присутствии их законных представителей после дачи ими добровольного информированного согласия на участие несовершеннолетнего лица в исследовании.

В данном диссертационном исследовании использованы *методы* клинико-генеалогический (анализ наследственного анамнеза), инструментальный (колоноскопия), лабораторный (патоморфологическое исследование),

молекулярно-генетический (NGS анализ ДНК) и биоинформационный (аннотация и интерпретация генетических вариантов (мутаций)).

Объектом исследования является персонализированная ранняя диагностика КРР у условно здоровых родственников пациентов с КРР на основе мультигенного тестирования. Предметом исследования являются герминальные патогенные генетические варианты и патологические изменения в толстой кишке у пациентов с КРР и их условно здоровых родственников. Субъектом исследования являются пациенты с КРР и условно здоровые родственники пациентов с КРР.

Для оценки достоверности полученных различий использовался критерий p -value (p -уровень значимости), статистическая мера, указывающая на вероятность получить наблюдаемые результаты исследования при условии, что нулевая гипотеза (гипотеза об отсутствии эффекта/различий) верна. Описательные статистические данные были суммированы частотными распределениями для категориальных переменных, средние – частотными распределениями для непрерывных переменных, для чего был применен критерий суммы рангов Уилкоксона. Также в исследовании были применены следующие статистические методы: точный критерий Фишера, U -критерий Манна-Уитни, показатель относительной частоты, коэффициент r корреляции Пирсона, коэффициент V Крамера, корреляционное отношение.

Научная новизна диссертационного исследования

1. Впервые в Республике Казахстан проведен сопоставительный анализ частоты и спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР и другими видами рака в группах пациентов и их условно здоровых родственников.

2. Обнаружено 6 новых патогенных вариантов в генах *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и *EPCAM*, ассоциированных с КРР и другими видами рака, которые ранее не были описаны в литературе и не индексированы в геномных базах данных.

3. Впервые в Республике Казахстан оценена эффективность совместного применения мультигенного тестирования и колоноскопии у лиц с НОА для ранней диагностики и оценки рисков развития колоректального рака (получен патент Евразийской патентной организации, Приложение Д).

4. Впервые в Республике Казахстан разработана и научно обоснована система оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

5. Впервые в Республике Казахстан разработаны и внедрены алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота герминальных патогенных генетических вариантов в исследуемой когорте пациентов составила 19.4%, что является высоким показателем для случаев колоректального рака, имеющих не синдромальную природу.

2. Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК (*CHEK2*, *BRCA1*), а также генах mismatch-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

3. 53.3% носителей патогенных генетических вариантов относятся к лицам молодого возраста (18–44 лет), что подчеркивает важность генетического скрининга у молодых пациентов.

4. Редкие герминальные патогенные генетические варианты были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, что обуславливает клиническую значимость молекулярно-генетического тестирования членов семей с агрегацией случаев колоректального рака.

5. Совместное применение мультигенного тестирования и колоноскопии позволяет оптимизировать раннюю диагностику и персонализированное наблюдение лиц из групп риска семейного и наследственного КРР.

6. Применение алгоритмов ранней диагностики у лиц с наследственно отягощенным анамнезом является основой для снижения заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан.

Практическая значимость диссертационного исследования

1. Алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом внедрены в практическую работу региональных онкологических центров Республики Казахстан – Многопрофильном медицинском центре акимата города Астана, Восточно-Казахстанском областном многопрофильном центре онкологии и хирургии Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области, Центре ядерной медицины и онкологии Управления здравоохранения области Абай, Многопрофильной больнице №3 города Караганды.

2. Внедрение в практику алгоритмов ранней диагностики колоректального рака, разработанных в рамках данного диссертационного исследования, позволяет определять индивидуальный риск развития КРР, осуществлять персонализированную диагностику и наблюдение лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Для стандартизации этой работы изданы методические рекомендации, в которых детально описаны алгоритмы (Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожаев А.А. Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака // Алматы, АО Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, НАО Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, 2023 г. – 88 с. ISBN 978-601-246-743-7.)

3. Оптимизация ранней диагностики на основе мультигенного тестирования является основой для снижения заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан.

Выводы

1. При изучении случаев агрегации колоректального рака в семьях пациентов, обнаружено, что все исследованные случаи не относятся к известным наследственным синдромам, причиной которых являются мутации в генах с

высокой пенетрантностью (т.е. исследованные случаи имеют не синдромальную природу). Большая доля пациентов с КРР (9.7%) и другими видами рака (24.5%) в семейном анамнезе обуславливает необходимость стратификации пациентов по уровням риска и проведения мультигенного тестирования для обнаружения клинически значимых мутаций.

2. У 19.4% пациентов были обнаружены герминальные патогенные мутации; 53.3% носителей мутаций составили пациенты молодого возраста (18–44 лет). Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК (*CHEK2*, *BRCA1*), а также генах мисматч-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

3. Герминальные патогенные мутации были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, профили мутаций обнаружили соответствие с профилями пациентов по мутированным генам и по специфическим последовательностям ДНК. Анализ результатов колоноскопии выявил, что у 33.3% родственников-носителей патогенных мутаций, при колоноскопии обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке, у 9.5% родственников – ранние формы КРР.

4. Комбинированная оценка уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА не выявила их диагностической значимости в группе условно здоровых родственников-носителей патогенных мутаций пациентов с КРР ($p=0.05$ и $p=0.617$ соответственно).

5. Разработанная система оптимизации ранней диагностики колоректального рака позволяет определить регламент генетического скрининга и колоноскопического обследования условно здоровых лиц из группы наследственного риска.

Личный вклад автора диссертационного исследования

Личный вклад автора диссертации заключается в создании дизайна и протокола исследования, наборе и лечении пациентов, рекрутировании условно здоровых родственников пациентов, сборе биологического материала, разработке анкеты и индивидуальной регистрационной карты, формировании баз данных, интерпретации результатов молекулярно-генетического (секвенирования ДНК) и инструментального (колоноскопия) исследования. Биоинформационный анализ и интерпретация результатов NGS секвенирования ассоциированных с раком таргетных генов осуществлены при поддержке специалистов-генетиков Института генетики и физиологии Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Автор самостоятельно разработал алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом, внедрил результаты исследования в практику, подготовил рукопись диссертации.

Апробация диссертационного исследования

Результаты и основные положения диссертации представлены на следующих научных и научно-практических мероприятиях:

1. Международная научно-практическая конференция «Онкология Казахстана: вчера, сегодня, завтра», посвященная 60-летию Казахского НИИ онкологии и радиологии. г. Алматы, 10-11 декабря 2020 г.
2. VIII съезд онкологов и радиологов Республики Казахстан. г. Туркестан, 16 октября 2021 г.
3. Международная научно-практическая конференция «Современные школы онкологии: актуально обо всем». г. Алматы, 22-23 сентября 2022 г.
4. Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье», посвященная 70-летию Медицинского университета Семей. г. Семей, 28-29 августа 2023 г.
5. IX съезд онкологов и радиологов Республики Казахстан. г. Астана, 26-27 октября 2023 г.
6. Международная научно-практическая конференция Онко Ренессанс 2024. г. Алматы, 14-16 ноября 2024 г.
7. Научно-практическая конференция «Новые грани молекулярно-генетических аспектов клинической онкологии». г. Алматы, 5-6 декабря 2024 г.
8. Международная конференция «Персонализированная медицина: от молекулярно-генетических характеристик опухоли к выбору терапии». г. Астана, 27-28 ноября 2025 г.

Публикации по теме диссертационного исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства науки и высшего образования РК («Онкология и радиология Казахстана»), 2 статьи в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science – Genes (Q2, импакт-фактор 3.6), Scientific Reports (Q1, импакт фактор 4.9), 1 тезис в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science – Annals of Oncology (Q1, импакт-фактор 65.4), 3 тезиса в материалах международных научных конференций и конгрессов, 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах. Диссертация состоит из введения, 4 разделов (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов исследования), заключения, списка использованных источников, 8 приложений. Текст содержит 8 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 226 источников.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология колоректального рака в мире и Республике Казахстан

1.1.1 Эпидемиология колоректального рака в мире

Колоректальный рак (рак ободочной и прямой кишки) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется более 1.8 млн новых случаев КРР и более 800 000 случаев смерти от него. По данным глобального ресурса эпидемиологии рака Global Cancer Observatory Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2022 г. в мире было зарегистрировано 1 872 119 новых случаев КРР (9.98% от числа всех злокачественных новообразований) и 881 984 случая смерти (9.05% от числа всех случаев смерти от злокачественных новообразований) [9]. По данным Всемирного фонда борьбы с раком (World Cancer Research Fund), КРР находится на 3 ранговом месте в общей структуре онкологической заболеваемости, среднемировой показатель заболеваемости (стандартизированный по общемировому возрастному стандарту, Age Standardized Rate, World) составляет 18.4‰ (22‰ у мужчин и 15.2‰ у женщин) [10].

Доказано, что существующие различия в показателях заболеваемости обусловлены географическими и экономическими факторами, при этом большинство новых случаев КРР возникает в экономически развитых странах – Дании, Норвегии, Венгрии, Нидерландах, где стандартизованные показатели заболеваемости более 40‰, Новой Зеландии (39), Японии (36.6), Словакии (35.7), Сингапуре (34). «Грубые» показатели заболеваемости КРР в отдельных странах достигают 85-90 и более на 100 000 населения (в Венгрии – 100, в Италии – 90.9, в Испании – 84.4) и более 100 на 100 000 населения (в Японии – 116.1, в Португалии – 104.3) [11].

В странах ОЭСР, с которой Республика Казахстан взаимодействует с 2008 г. в рамках Евразийской программы конкурентоспособности, КРР занимает четвертое место в структуре онкологической патологии, составляя около 11.9% всех случаев злокачественных новообразований, уступая лишь раку молочной железы (РМЖ) (12.9%), раку простаты (12.8%) и раку легкого (12.3%) [12]. Среди причин смертности от онкологических заболеваний в странах Азиатско-Тихоокеанского региона КРР занимает лидирующее положение наряду с раком легкого, желудка и РМЖ [13]. Рост заболеваемости и смертности от КРР отмечен в Российской Федерации, где ежегодно выявляется более 66 000 случаев заболевания, с уровнем заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) 172‰, раком прямой кишки (РПК) 128.1‰ [14]. При этом в отдельных регионах (Республика Татарстан) неуклонный рост заболеваемости вывел КРР на первое место в структуре онкологической патологии [15].

В эпидемиологических исследованиях показано, что около 60-65% новых случаев КРР и 60% смертей от него приходятся на страны с высоким индексом человеческого развития (ИЧР), в частности – страны Восточной Европы, Юго-

Восточной Азии и Южной Америки. В течении последнего десятилетия отмечена стабилизация или снижение показателей заболеваемости и смертности от КРР в странах с высоким ИЧР, таких как США, Австралия, Новая Зеландия и некоторые страны Западной Европы. Фактором, повлиявшим на снижение заболеваемости, как было показано, является повышение доли ранних форм опухолей, выявляемых на этапе первичной диагностики, а также совершенствование национальных скрининговых программ [16]. Показатели смертности от КРР, аналогично показателям заболеваемости, также зависят от уровня ИЧР, неблагоприятные соотношения показателей смертности к показателям заболеваемости выявляются в странах с низким ИЧР. При этом динамическое снижение показателей смертности, наблюдаемое в отдельных странах, связывается с совершенствованием методов специального лечения и индивидуализации диспансерного наблюдения пациентов [17].

1.1.2 Эпидемиология колоректального рака в Республике Казахстан

Республика Казахстан (РК) относится к категории стран с очень высоким ИЧР, показатель которого составил, по данным 2023 г., 0.837 [18]. Уровень заболеваемости населения Казахстана злокачественными опухолями за последние годы, по мере развития экономики государства, последовательно приближается к соответствующим показателям экономически развитых стран, где, по литературным данным, стандартизованный показатель заболеваемости (мировой стандарт) находится в пределах 250-350 на 100 000 населения, тогда как в развивающихся странах – 100-120 на 100 000 населения.

Согласно опубликованным показателям онкологической службы, в РК отмечается рост заболеваемости КРР [19–23]. Национальная программа скрининга КРР действует с 2011 г. Первичные случаи КРР, выявляемые в ходе популяционного скрининга, также влияют на увеличение показателей заболеваемости [24]. Темп изменения показателей заболеваемости КРР в Казахстане неравномерен. В диссертации Турбековой М.Н. была выявлена тенденция к увеличению показателей заболеваемости в среднем на 1.33% ежегодно. При этом больший вклад в темп прироста обусловлен ростом заболеваемости РОК [25]. В динамике отмечено повышение кумулятивного риска развития КРР у населения РК обоих полов с 0.045% до 0.055% при среднегодовом темпе прироста +2.29% [25].

В 2020-2021 гг. в результате ограничений, вызванных пандемией COVID-19, изменились подходы к диагностике КРР и лечению пациентов. Одновременно снизилась интенсивность и результативность процессов скрининга, что привело к росту числа случаев, выявленных на «поздних» стадиях, что существенно повлияло на прогноз и долгосрочные перспективы пациентов, выявленных в пандемический период [26]. Ishkinin и соавт. опубликован анализ показателей заболеваемости и смертности от КРР в период пандемии на основании данных популяционных регистров РК. Показатели скрининга РМЖ, рака шейки матки и КРР оказались ниже исходных, а выявленное число первичных случаев рака было ниже прогнозируемого. При оценке кумулятивных показателей, заболеваемость РОК у лиц обоих полов и

всех возрастов снизилась за период с 2017 по 2022 гг. на 2.2%. Смертность за этот же период снизилась на 23.7%. Заболеваемость РПК у лиц обоих полов и всех возрастов возросла за период с 2017 по 2022 гг. на 2.2%. Смертность за этот же период снизилась на 22.5% (рисунок 1) [27].

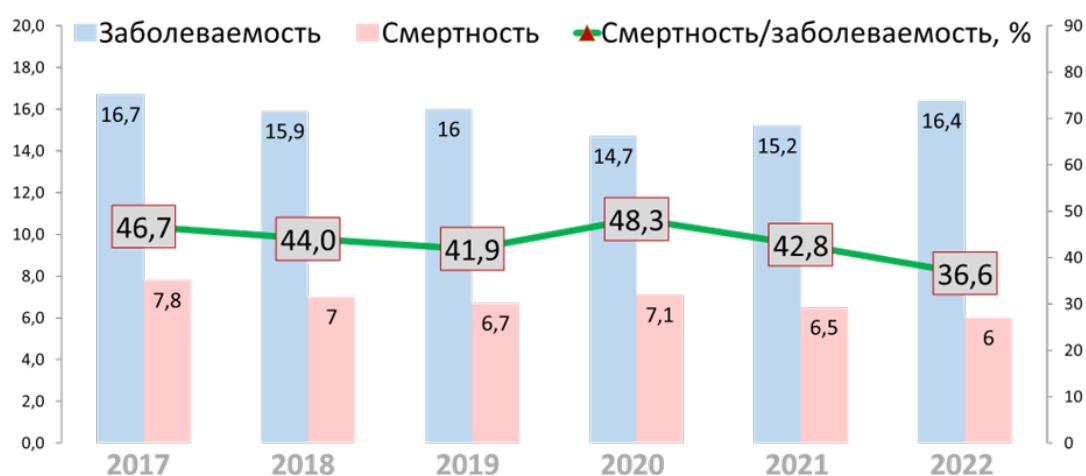


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости и смертности от КРР в Республике Казахстан (интенсивные показатели) за период 2017-2022 гг.

Ограничения функционирования скрининга и ранней диагностики, вызванные пандемией, привели к увеличению заболеваемости раком. В частности, наблюдалось увеличение числа случаев РОК у мужчин молодого возраста на 38.0%, РПК у лиц молодого возраста – у мужчин на 8.0%, у женщин на 31.1%, что повлияло на показатели выживаемости и летальности (рисунок 2).

В 2025 г. в РК было выявлено 4195 первичных случаев КРР (2287 случаев РОК, 1908 случаев РПК) (в 2024 г. – 4029 случаев). В общей структуре онкологической патологии КРР занял 2 ранговое место (9.73% от общего числа больных злокачественными новообразованиями) после РМЖ (13.32%), превысив долю зарегистрированных случаев рака легкого (9.28%)¹. По имеющимся опубликованным данным (2023 г.), в структуре онкопатологии у мужчин КРР занял 2 ранговое место (12.2%) после рака легкого (18.4%), превысив частоту рака желудка (11.8%), рака предстательной железы (10.8%). В структуре онкопатологии у женщин КРР занял 3 ранговое место (9.4%) после РМЖ (26.4%) и рака шейки матки (9.7%) [23].

¹ Для расчёта показателей использованы данные Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан о среднегодовой численности населения административных территорий Казахстана за 2023 год.

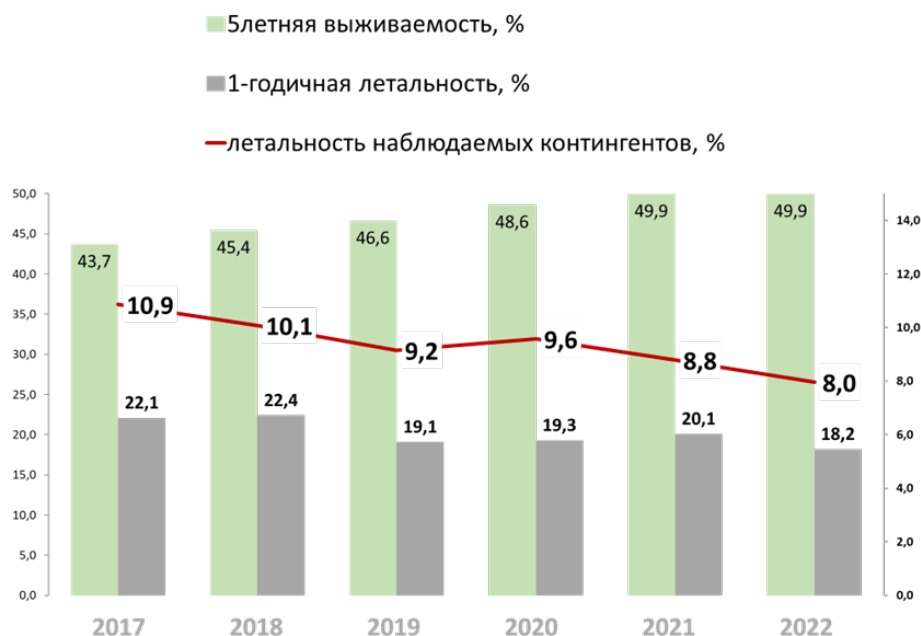


Рисунок 2 – Показатели 5-летней выживаемости и одногодичной летальности от КРР в Республике Казахстан за период 2017-2022 гг.

Заболеваемость на 100 000 населения составила для РОК 10.3, для РПК 9.5 (интенсивные показатели) с значительным разбросом показателей по регионам (рисунки 3, 4).

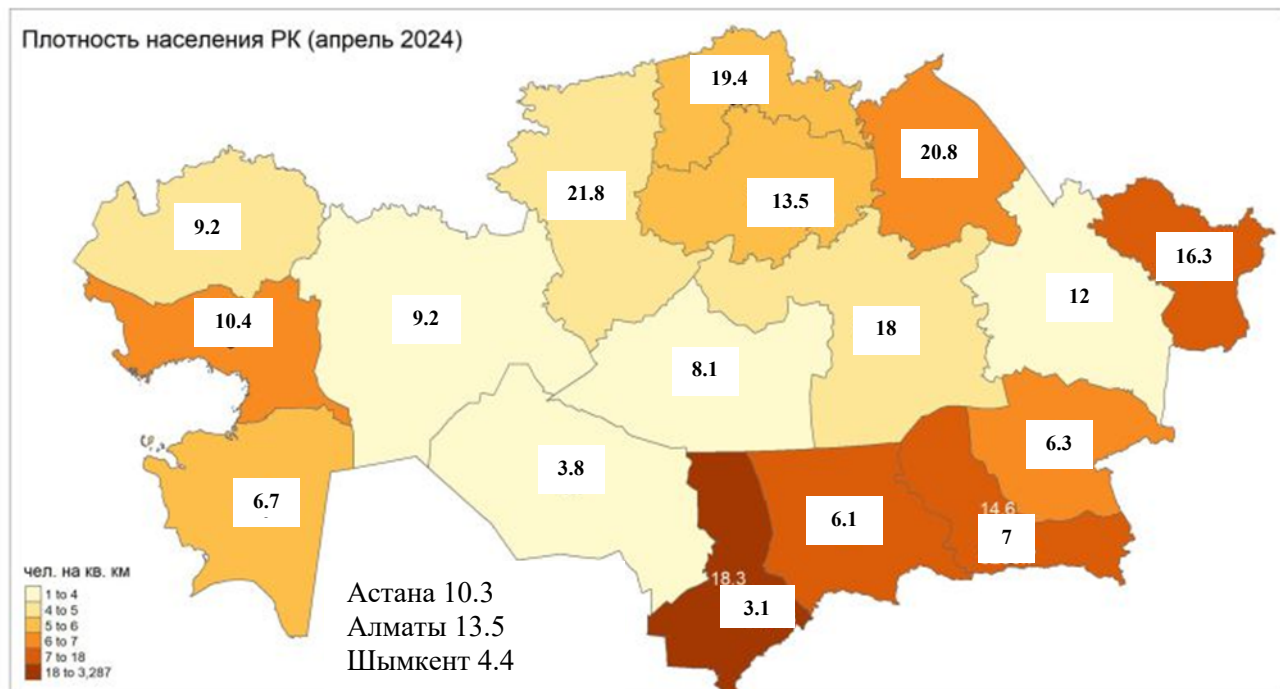


Рисунок 3 – Картограмма заболеваемости раком ободочной кишки (на 100 000 населения) в Республике Казахстан (интенсивные показатели) с указанием плотности населения по регионам

При стандартизации показателей всех регионов с целью устранения влияния структуры населения на показатели заболеваемости, выявлены существенные региональные различия. Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости среди обоих полов отмечены в Павлодарской ($34.16 \pm 0.31\text{‰}$), Восточно-Казахстанской ($32.15 \pm 0.21\text{‰}$) областях и г. Алматы ($29.33 \pm 0.19\text{‰}$). Наиболее низкие стандартизованные показатели зарегистрированы в Южно-Казахстанской ($10.34 \pm 0.06\text{‰}$), Кызылординской ($12.05 \pm 0.14\text{‰}$) и Алматинской ($12.56 \pm 0.07\text{‰}$) областях [23].

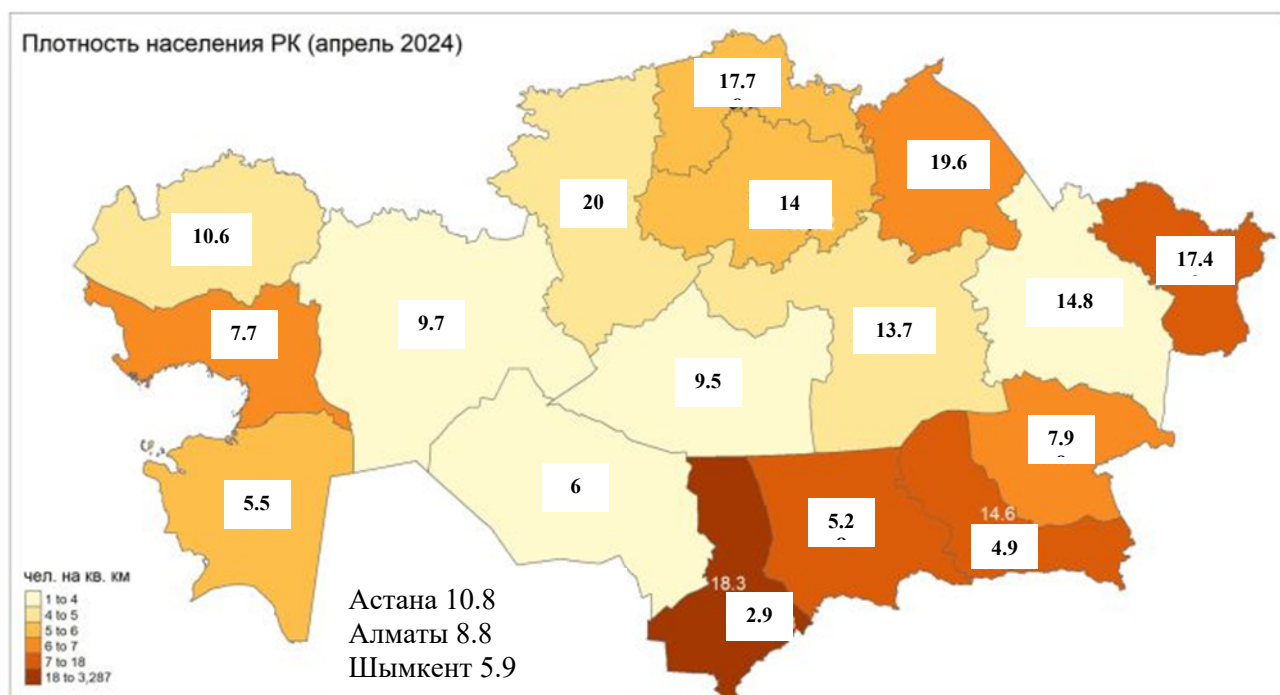


Рисунок 4 – Картограмма заболеваемости раком прямой кишки (на 100 000 населения) в Республике Казахстан (интенсивные показатели) с указанием плотности населения по регионам

Вероятность заболевания КРР в общей популяции возрастает после 40 лет и резко увеличивается после 50 лет, причем 90% случаев КРР встречается у людей в возрасте 50 лет и старше. По данным Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан в 2025 г. численность населения в возрасте 63 лет составила 2 461 739 человек или 12.13% от общей численности населения. В 2023 г. численность населения в возрасте 65 лет и старше возросла на 11.0% и составила 1 725 239 человек или 8.7% от общей численности населения [28]. Это – один из факторов роста заболеваемости КРР. Одновременно ежегодно увеличивается количество новых случаев среди лиц молодого возраста, что является глобальным трендом эпидемиологии КРР [29,30,31]. В РК также наблюдается ежегодный рост количества случаев КРР у лиц в возрасте до 50 лет. При различных годовых темпах прироста абсолютного числа случаев КРР у лиц молодого возраста, выявлена закономерность увеличения среднего ежегодного процентного изменения (СЕПИ) отношения долей пациентов в возрасте до 50 лет и старше 50

лет. За период 2006-2023 гг. рост СЕПИ для РОК составил 2.4% для мужчин и 2.1% для женщин; для РПК – 2.8% для мужчин и 5.9% для женщин [27].

1.2 Генетические и эпигенетические факторы семейных и наследственных вариантов колоректального рака

1.2.1 Спорадические, семейные и наследственные варианты КРР

Все варианты КРР подразделяются на спорадические, семейные и наследственные. Наследственные варианты – это случаи заболевания, в которых этиологическую роль играют патогенные мутации в идентифицированных генах предрасположенности. Семейные варианты – варианты с агрегацией случаев заболевания у кровно родственных индивидуумов, при отсутствии идентифицированных герминальных патогенных мутаций. Спорадические варианты – случаи заболевания, возникающие при отсутствии наследственной основы (синдромальной патологии или герминальных мутаций) или семейной агрегации заболевания [32].

Согласно классической модели, предложенной Burt, около 70-75% случаев КРР являются спорадическими, 25-30% включают семейные и наследственные варианты [33]. Однако, как отмечает Jasperson, известные наследственные опухолевые синдромы (НОС) с менделевским типом наследования составляют только 4-5% семейных и наследственных вариантов [34]. Эти синдромы вызваны мутациями в известных генах предрасположенности – *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *APC*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11*, *MUTYH*, *PTEN*, *KLLN*, *PIK3CA*, *AKT1*, *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, *BUB1* и *BUB3*. Как показано Wong, мутации в генах с высокой пенетрантностью, таких как *TP53* и *CDH1*, приводящие к семейной агрегации других видов рака, показывают неоднозначные результаты с точки зрения их ассоциации с риском КРР [35]. Hansen приводит данные, согласно которым мутации в генах *ATM*, *CHEK2*, *MLH3* и *EXO1*, связанные с различными аспектами репарации ДНК, сейчас рассматриваются как факторы модулирующие предрасположенность к КРР [36].

По данным, обобщенным Migliore, все НОС, ассоциированные с КРР подразделяются на полипозные и непалипозные. К первым относят аденоматозные (семейный аденоматозный полипоз (САП), *MUTYH*-ассоциированный полипоз, синдромы Гарднера-Тернера и Тюрко), гамартимные (синдром Пейтца-Егерса и ювенильный полипозный синдром и *PTEN*-ассоциированные (синдромы Коудена и Банайана-Рувалкаба). Ко вторым – синдромы Линча (СЛ) и Муира-Торре [37]. Bellido суммировал данные о полипозе, описанном Palles и соавт., ассоциированном с ошибками редактирования генов полимеразы (PPAP) – группе редких НОС, обусловленных мутациями в генах *POLE*, *POLD1* и других генах репарации ДНК [38].

Традиционное генетическое тестирование для диагностики НОС и стратификации наследственного риска было сосредоточено на отдельных генах с высокой пенетрантностью – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDKN2A*, *TP53*. За последнее десятилетие широкое распространение получило применение мультигенных панелей, на основе секвенирования нового поколения

(NGS), которое позволяет осуществлять анализ множества генов, связанных с определенными НОС. Этот подход идентифицирует варианты в менее изученных областях генов и улучшает понимание механизмов предрасположенности к КРР, в том числе в молодом возрасте [39].

1.2.2 Синдром Линча

Синдром Линча или наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР) является наиболее часто встречающимся НОС, ассоциированным с КРР, составляя около 3% всех случаев КРР в мире [40]. Популяционная частота, по данным Win, может достигать 1 случай на 279 [41]. СЛ наследуется по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 80%, средний возраст больных ко времени установления диагноза составляет 44 года. Молекулярной основой СЛ являются герминальные дефекты в генах системы мисматч-репарации (MMR) – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, обычно имеющие характер изменений на уровне нуклеотидов в экзонных последовательностях, а также обширные делеции, включая участки на 3'-конце гена *EPCAM*. Мутации индуцируют генерализованную геномную нестабильность, в частности в микросателлитных локусах.

Фенотипически, опухоли, возникающие на фоне СЛ характеризуются частой правосторонней локализацией (45%), продукцией слизи или перстневидноклеточной морфологией, лимфоидными скоплениями на периферии опухоли и/или лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль, и имеют повышенную, по сравнению со спорадическими КРР, частоту микросателлитной нестабильности (MSI) [42]. По Potter, наиболее характерными фенотипическими характеристиками СЛ является молодой возраст манифестации заболевания (~45 лет), нескольких пораженных родственников в разных поколениях, и наличие других видов рака, с различным уровнем риска возникновения в течении жизни [43]. Наиболее часто в фенотипическую картину СЛ входят рак эндометрия (РЭ) (50-60%), желудка (13-19%), яичников (РЯ) (9-14%), почечной лоханки и мочеточника, желчевыводящих путей, тонкой кишки, поджелудочной железы и опухолей головного мозга [44]. Выделяют 2 типа СЛ: к I типу относятся семьи, у членов которых возникает КРР, к II типу – семьи, у членов которых возникают также другие (внекишечные, СЛ-ассоциированные) опухоли.

Пациенты, соответствующие клиническим диагностическим критериям СЛ характеризуется вариабельностью фенотипической экспрессии и гено-фенотипических корреляций. Выделяют следующие подгруппы пациентов: с наличием конституциональных мутаций и с MSI; без конституциональных мутаций и с MSI; без конституциональных мутаций и без MSI. Первые две подгруппы демонстрируют сходный спектр фенотипов опухолей, высокий риск и ранний возраст возникновения заболевания. Среди членов семей, соответствующих клиническим критериям СЛ (Amsterdam-II, AC-II и Bethesda) герминальные мутации в генах MMR выявляются приблизительно у 60%, тогда как у 40% они не обнаруживаются, что привело к появлению понятия «синдром семейного колоректального рака типа X».

1.2.3 Синдром семейного колоректального рака типа X

Термин «синдром семейного колоректального рака типа Х» (FCCTX) был введен Lindor и соавт. в 2005 г. для описания пациентов из семей, которые соответствуют критериям AC- II, но не имеют MSI и мутаций в генах системы MMR [45]. Клинический профиль полипов и генетические факторы риска FCCTX до настоящего времени не полностью и независимо охарактеризованы. Кандидатные гены включают *CENPE*, *KIF24*, *GALNT12*, *ZNF367*, *NABP4*, *GABBR2* и *BMP4*. При FCCTX были описаны мутации в гене *APC*, регуляторе сигнального пути WNT и протоонкогенах *KRAS* и *KRAS/Raf-1-ГТФазе* и сигнальном пути серин/треониновой киназы (RAF1), которые встречаются при СЛ и спорадическом КРР, соответственно [46]. Кроме того, Goel было показано, что в патогенез FCCTX вовлечены процессы эксцизионной репарации ДНК и эпигенетические модификации [47].

Клинический фенотип FCCTX отличается от СЛ меньшим количеством случаев КРР в семье, более поздним возрастом начала заболевания (~60 лет), большей долей опухолей с левосторонней локализацией и меньшим количеством внекишечных опухолей. По данным Kravochuck, FCCTX представляет собой не определенный синдром, поскольку члены семей могут иметь один из нескольких генотипов, включая полипозы, связанные с *mutY* ДНК-гликозилазой (*MUTYH*-ассоциированный), с *nth*-подобной ДНК-гликозилазой-1 (*NTHL1*-ассоциированный), РРАР, или зубчатым полипозом [48]. Llor отметил меньшую частоту встречаемости синхронных и метакронных аденоматозных полипов при FCCTX, чем при синдроме Линча [49].

1.2.4 Линч-подобный синдром

Термин «Линч-подобный синдром» (Lynch-like syndrome, ЛПС) был предложен для описания пациентов с опухолями, демонстрирующими дефицит экспрессии генов MMR, но без патогенных герминальных мутаций в данных генах [44]. В опухолях пациентов с ЛПС не было найдено мутаций V600E протоонкогена *B-Raf*, серин/треониновой киназы (BRAF) или гиперметилирование промотора *MLH1*, что свидетельствует о том, что дефицит экспрессии *MLH1* не вызван мутацией гена *BRAF*. Как и при СЛ, КРР при ЛПС возникает в молодом возрасте. Buchanan и соавт. описали пациентов из семей с ЛПС с высокой частотой метакронных и синхронных КРР и подходящих под диагностические критерии Amsterdam [50]. У большинства пациентов с ЛПС опухоли возникают в правой половине ободочной кишки (~90%) по сравнению с пациентами с СЛ (~45%). Mas-Moya приводит данные, согласно которым, из всех пациентов с левосторонней локализацией КРР у 96% были обнаружены герминальные мутации, характерные для СЛ [51]. Некоторые исследователи предполагают, что пациенты с ЛПС в действительности имеют СЛ, но герминальные мутации в генах MMR не могли быть выявлены доступными на момент исследования методами [52].

Liú описал пациентов с наличием раннего КРР в семейном анамнезе, имеющих несбалансированную парацентрическую инверсию, охватывающую с 2 по 6 экзоны гена *MSH2* [53]. Rhees обнаружил, что в значительном числе случаев у пациентов с ранее необъяснимым синдромом Линча *MSH2*-типа

обнаруживается инверсия с 1 по 7 экзоны в гене *MSH2* [52]. Предполагаются и другие механизмы инактивации генов MMR, которая приводит к ЛПС. Mensenkamp приводит данные, согласно которым около 60% КРР при ЛПС демонстрируют гомозиготную соматическую инактивацию генов MMR в опухоли [54]. Соматическая мутация в одном аллеле генов MMR вместе с потерей гетерозиготности другого аллеля является наиболее распространенным описанным механизмом, приводящим к фенотипической реализации синдрома. Соматические мутации генов MMR, вероятно, являются спорадическими событиями, что позволяет предполагать не наследуемый характер дефицита MMR в опухолях при ЛПС.

1.2.5 Синдром Муира-Торре

Синдром Муира-Торре – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся наличием, по крайней мере, одной опухоли сальной железы и одной висцеральной злокачественной опухоли. Характерными для данного синдрома железистыми опухолями являются аденомы, эпителиомы и карциномы сальных желез. Наиболее распространенными висцеральными опухолями является КРР и опухоли мочевого и полового тракта, которые характеризуются, как правило, индолентным течением. Фенотипическое проявление синдрома часто ассоциировано с герминальными мутациями в генах *MLH1* и *MSH2*.

1.2.6 Классический и аттенуированный семейный аденоматозный полипоз

Семейный аденоматозный полипоз (САП) является причиной около 1% всех случаев КРР, его популяционная частота по Half составляет 1 случай на 11300–37600 [55]. САП наследуется по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 100%, возраст ко времени установления диагноза составляет около 30 лет, у 5% пациентов озлокачествление полипов происходит к 20 годам. САП характеризуется возникновением в толстой кишке множественных аденоматозных полипов – от нескольких десятков до нескольких тысяч. В зависимости от числа полипов выделяют следующие клинические формы САП: аттенуированная форма или множественный полипоз (10-100); классическая или типичная форма (100-500); диффузная форма или тотальный полипоз (более 2000 полипов). Jasperson обновил спектр внекишечных манифестаций САП – рак желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, поджелудочной и щитовидной желез и опухоли мозга [34]. Мутации в гене опухолевой супрессии *APC* (нонсенс или сдвиг рамки считывания) приводят к преждевременному стоп-кодону и образованию функционально-неполноценного белка. Нарушение функции гена возможно также за счет гиперметиличивания [46]. Ген *APC*, локализованный на хромосоме 5 кодирует белок, действующий как негативный регулятор эволюционно консервативного канонического сигнального пути Wnt. Ключевая роль белка связана с процессами деградации β -катенина в цитоплазме: в норме этот механизм предотвращает транслокацию β -катенина в ядро, где он действует как коактиватор факторов транскрипции, принадлежащих к семейству TCF/LEF, и неконтролируемое деление клеток.

Существует несколько вариантов САП, характеризующихся различным фенотипом: при синдроме Гарднера-Тернера выражены специфические

внекишечные проявления (полипы верхних отделов ЖКТ, аномалии количества зубов, остеомы, кожные фибромы и эпидермоидные кисты), при синдроме Тюрко возникают опухоли мозга (медуллобластомы). Migliore описаны корреляции между локализацией мутации в гене *APC* и соответствующими клиническими проявлениями [37]. Классическая форма САП вызвана мутациями в середине гена, 5' участок локализован ближе к терминальной части гена, в которой находятся кодоны от 168 до 1250. Диффузная форма САП наблюдается у пациентов с мутациями, локализованными между кодонами 1285 и 1465. Однако у пациентов со сходным фенотипом мутации были обнаружены также в кодонах 233, 486 и 499. По данным Bertario, мутации в кодонах 1250-1464 связаны с количеством полипов >1000 и значительным риском раннего развития КРР. Мутации в кодоне 1309 проявляют фенотипическую внутри- и межсемейную вариабельность, но являются причиной преимущественно тяжелой формы заболевания с ранним возникновением полипов, их большим числом и развитием КРР в среднем на 10 лет раньше, чем при других мутациях [56]. В более узком интервале (кодона 1464-1580) мутации проявляются очень тяжелой формой заболевания.

Nieuwenhuis и Vasen показали, что локализация мутаций в гене *APC* позволяет предсказать тяжесть полипоза, поражение прямой кишки и появление внекишечных манифестаций [57] – врожденной гипертрофии пигментного эпителия сетчатки (кодона 311-1444) и десмоидных опухолей (кодона после 1444), являющихся наиболее частой причиной смерти пациентов, которым была выполнена колопроктэктомия [58].

Аттенуированный САП (АСАП), характеризуется меньшим числом полипов (10-100) и более поздним возрастом их малигнизации. Риск КРР в течение жизни составляет около 69%, обычно связан с мутациями вблизи 5'- или 3'-участков гена *APC* (до кодона 157, после кодона 1595) или на участке альтернативного сплайсинга 9 экзона [59]. Migliore указывает на наиболее частые внекишечные манифестации при АСАП: рак двенадцатиперстной кишки и периампулярной зоны и рак щитовидной железы [37].

1.2.7 *MUTY*-ассоциированный полипоз

В семьях, где САП не сцеплен с локусом 5q21, на хромосоме 5, идентифицирован ген *MUTY* (MutY Homologue), ассоциированный с аутосомно-рецессивной формой семейного полипоза, продукт которого участвует в репарации окислительных повреждений ДНК. Нарушение функции гена ведет к повышенной частоте замен пар оснований G:C на T:A. Риск КРР при *MUTY*-ассоциированном полипозе (МАП) очень высокий. Предполагается, что даже гетерозиготные мутации в гене *MUTY* обуславливают повышенный риск КРР. Sieber в некоторых семьях выявил сочетание мутаций *MUTY* и гоносомального мозаицизма *APC*, что, в свою очередь, может являться модификатором риска [60]. Кишечные проявления МАП сходны с АСАП, количество аденом варьирует от нескольких до сотен. Основными вне[толсто]кишечными манифестациями, как показали Sampson и Jones, являются аденомы и рак двенадцатиперстной кишки и повышенный риск рака некоторых других локализаций [61]. Спектр

мутаций гена *MYH* (локализован на локусе 1p34.1, на хромосоме 1) менее гетерогенен, чем *APC*, и их частота имеет популяционную зависимость. Повышенный, по сравнению с популяционным, риск КРР отмечен при мутациях *MYH* Tyr165Cys и Gly382Asp [60].

1.2.8 Гамартомные полипозные состояния

К гамартомным полипозам относятся синдром Пейтца-Егерса, ювенильный полипозный синдром, т.н. синдром наследственного смешанного полипоза и синдром Коудена [41].

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) – аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся гамартомными полипами ЖКТ и гиперпигментацией кожи и слизистых в области губ, рта, пальцев и половых органов. Популяционная частота составляет 1 случай на 8300–280 000. При СПЕ повышен риск КРР, рака желудка, поджелудочной и молочной железы, РЭ, РЯ и яичек [62]. У 50% пациентов, соответствующих клиническим диагностическим критериям, выявляются герминальные мутации в гене-супрессоре *STK11*, расположенном на локусе 19p13.3 хромосомы 19, кодирующем белок сериновой треонинкиназы.

Ювенильный полипозный синдром (ЮПС) – редкое заболевание, характеризующееся ранним началом и наличием гамартомных полипов по всему ЖКТ. Риск КРР в течение жизни при ЮПС составляет около 39%. По оценкам Calva [63], 15-20% пациентов с ЮПС имеют аутосомно-доминантные мутации в гене *SMAD4*, в локусе 18q21.1 на 18 хромосоме, который кодирует критический цитоплазматический медиатор в сигнальном пути TGF-β. У 25-40% пациентов выявляются аутосомно-доминантные мутации в гене, кодирующем рецептор белка костного морфогенеза 1A – *BMPRIA*, на локусе 10q22-23 на 10 хромосоме. Часть случаев ЮПС, по-видимому, являются спорадическими.

Синдром наследственного смешанного полипоза (СНСП) характеризуется наличием множественных полипов смешанной гистологической структуры (аденоматозной, гиперпластической, атипичной ювенильной), наследуется аутосомно-доминантному типу, на фоне синдрома развивается КРР. Отмечено существенное перекрытие фенотипов между ЮПС и СНСП. Исследование Cheah и Wong показало, что герминальные мутации *BMPRIA* являются причиной КРР у пациентов из 50% семей с СНСП в китайской популяции [64].

Синдром Коудена (СК) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, при котором у 27-43% пациентов возникают гамартомные полипы в ЖКТ. Риск КРР при СК точно не определен, но считается не высоким. В большинстве случаев причиной заболевания являются мутации гена-супрессора – гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*).

1.2.9 Синдром зубчатого полипоза

Зубчатые полипы являются предопухолевыми образованиями, риск развития КРР точно не определен, однако по данным Rubio составляет 50% [65]. Популяционная частота оценивается как 1 случай на 3000, средний возраст составляет 55 лет. Клинический диагноз синдрома зубчатого полипоза (ЗП, также – гиперпластический/зубчатый полипозный синдром) устанавливают в случае наличия: минимум 5 ЗП проксимальнее сигмовидной кишки, 2 или более

из которых > 1 см; любого количества ЗП проксимальнее сигмовидной кишки у лица, имеющего родственника 1 степени родства с зубчатым полипозом; ≥20 зубчатых полипов любого размера, расположенных в разных отделах толстой кишки; множественных ювенильных полипов в ЖКТ; любого числа ювенильных полипов при наличии ЮПС в семейном анамнезе. Известно, что в одной семье редко встречается более одного случая поражения ЗП [66].

Кандидатные гены, мутации в которых являются причиной развития ЗП, в настоящее время не идентифицированы. Guarinos отмечает генетическую гетерогенность СЗП: в одну «молекулярную группу» входят пациенты с редкими правосторонними крупными полипами с мутациями гена *BRAF*, в другую – с множественными мелкими левосторонними полипами и с мутациями гена *KRAS* [67]. Одновременное присутствие мутаций в генах *KRAS* и *BRAF* встречается, по данным Guarinos и Kalady, в 64-75% случаев [68]. В полипах с дисплазией эпителия отмечена высокая частота мутаций (~90%). КРР возникает на фоне большого числа полипов, дисплазии и сочетании обычных аденом с ЗП. Short отмечает, что значительная часть КРР, возникающих на фоне СЗП, развиваются не по «зубчатому» пути канцерогенеза, инициируемому мутациями в гене *BRAF*. В опухолях выявлены различные молекулярные изменения, включая те, которые связаны с традиционным путем «аденома-карцинома», например, активация β-катенина и/или сверхэкспрессия белка p53 [69]. Leggett предполагает также, что СЗП может быть результатом предрасположенности к гиперметиляции промоторов [70] и ссылается на исследования, в которых было обнаружено гиперметилическое метилирование в нормальной слизистой толстой кишки у пациентов с зубчатым полипозом.

1.2.10 *POLE*- и *POLD1*-ассоциированные полипозы

Относительно недавно были идентифицированы герминальные мутации в генах *POLE*, *POLD1* и других генах репарации ДНК (*NTHL1*), что привело к появлению диагноза «полипоз, ассоциированный с ошибками редактирования генов полимеразы» (PPAP) [38]. При PPAP из внекишечных проявлений известны аденомы/рак двенадцатиперстной кишки и опухоли головного мозга у пациентов с мутациями гена *POLE*, и РЭ, РМЖ и опухоли головного мозга у пациентов с мутациями гена *POLD1*. Аденомы и рак при PPAP гистологически неотличимы от спорадических опухолей, в связи с чем Японское общество по изучению КРР опубликовало доказательства необходимости и алгоритмы генетического тестирования для верификации диагноза PPAP-синдрома [35].

Palles выявил гетерозиготные герминальные мутации в *POLE* и *POLD1* у лиц с множественными аденомами и КРР в семейном анамнезе, но без мутаций в генах, ассоциированных с полипозом – *APC* или *MUTYH*. Варианты с высокой пенетрантностью, *POLE* p.Leu424Val и *POLD1* p.Ser478Asn, были локализованы в редактирующих (экзонуклеазных) доменах полимераз. Вариант *POLE* p.Leu424Val также был выявлен в когорте европейских пациентов с КРР с ранним началом заболевания, множественными аденомами и КРР в семейном анамнезе [71]. В этом же исследовании описана семейная агрегация варианта

POLD1 p.Ser478Asn. В опухолях этих пациентов не обнаружено MSI, но отмечены приобретенные мутации замены оснований.

Новые герминальные мутации были изучены в когорте пациентов с семейным KPP и ранним началом заболевания и/или полипозом. Valle описал вариант *POLE* p.Leu424Val как *de novo* у пациентов со «спорадическим полипозом» и KPP. Новый вариант *POLD1* c.1421T>C (p.Leu474Pro) выявлен у пациентов из семей с критериями AC-II, в опухолях которых не обнаружено MSI [72]. Elsayed в когорте лиц с семейным KPP и полипозом выявил патогенные варианты *POLE* p.Leu424Val, опухоли этих пациентов обнаруживали MSI, а ИГХ – дефицит белков MSH2/MSH6, хотя герминальных мутаций в соответствующих генах не было обнаружено [73]. Spier методом таргетного секвенирования анализировал гены *POLD1*, *POLD2*, *POLD3*, *POLE*, *POLE2*, *POLE3* и *POLE4* у пациентов, соответствующих критериям AC-I/AC-II, или имеющим полипоз. Наряду с известным патогенным вариантом *POLE* p.Leu424Val в когорте были обнаружены девять потенциально патогенных новых вариантов.

Среди «нетипичных» мутационных механизмов при НОС с менделевским типом наследования активно изучаются конституциональные эпимутации (гиперметилирование промоторов), приводящие к эпигенетическому «молчанию» аллелей *MLH1* и *MSH2* в нормальных соматических тканях, при классическом СЛ с дефицитом MMR. Актуален также сегментарный соматический мозаицизм мутаций *APC*, при котором мутантные аллели встречаются в гетерозиготе с значительно меньшей частотой, чем при классическом САП [69]. Weren на основании полноэкзомного секвенирования (WES) и сегрегационного анализа описал новый вид НОС – *NTHL1*-ассоциированный полипоз у пациентов с множественными колоректальными аденомами, у которых не были выявлены мутации в генах *APC* или *MUTYH* [74]. Опухоли родственных пациентов имели гомозиготные герминальные мутации в *NTHL1* и высокий процент замен C:G>T:A, что согласуется с прогнозируемыми эффектами патогенных гомозиготных вариантов с потерей функции гена на накопление соматических мутаций.

Исследования последних лет показали, что эпигенетическая инактивация, обусловленная гиперметилированием промоторных областей, служит, наряду с генетическими нарушениями, альтернативным механизмом потери функций генов опухолевой супрессии. Доказано, что гиперметилирование актуально и при KPP [75]. При этом метилирование обнаруживается, как показали Summers [76] и Cassinotti [77] задолго до манифестации опухоли, на стадии фоновых и предраковых состояний. Таким образом, метилирование генов является таким же характерным признаком опухолей, как и генетические нарушения, и является эффективным биомаркером, что также имеет значение для перспектив оптимизации ранней диагностики KPP.

1.3 Роль и место генетического скрининга в процессе оптимизации и индивидуализации ранней диагностики колоректального рака

Классические методы диагностики, применявшиеся в медико-генетическом консультировании (МГК), за последнее десятилетие претерпели существенные изменения. Традиционные методы – расчет вероятностных рисков с определением прогноза для здоровья (пациента) и прогноза для потомства основывались на клинико-генеалогическом методе, и, позднее, на анализе частот полиморфизмов отдельных генов, ассоциированных с известными НОС [78]. Одним из основных показателей, на котором базировались клинические решения, был показатель относительного риска, или отношения шансов (*odds ratio*), показывающий отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе. Применительно к МГК при КРР – это вероятность развития заболевания у носителей полиморфных аллелей генов, которые выявлялись методами ПЦР [79].

Развитие технологий анализа генома привело к внедрению в онкологическую практику *генетического скрининга* (ГС) – нового подхода активной идентификации мутаций в генах предрасположенности с целью стратификации наследственных рисков онкологических заболеваний, для которых ранняя диагностика и индивидуализированные вмешательства имеют значительный потенциал на уровне отдельных семей и популяции в целом [80]. Как показано Fujita, ГС патогенных вариантов (ПВ), ассоциированных с КРР в различных этнических популяциях, способствует точному аннотированию редких мутаций и оценке их фенотипической экспрессии [81]. Доказательства того, что герминальные ПВ могут оказывать влияние на эффективность таргетной терапии, в частности, ингибиторов *PARP* у носителей ПВ в гене *BRCA*, или иммунотерапии при опухолях с MSI или дефицитом MMR, повысили значимость генетического тестирования для практической онкологии [82].

В эпоху геномной медицины подходы к диагностике НОС, ассоциированных с КРР, радикально изменились. Благодаря внедрению новых методов ГС, включая универсальный скрининг опухолей и комплексное тестирование герминальных ПВ, а также анализа «вторичных находок», обнаруживаемых при молекулярном профилировании опухолей, стало возможным выявление герминальных ПВ, предрасполагающих к КРР у практически здоровых родственников пациентов, т.е. лиц без типичных клинических проявлений [83].

Внедрение NGS с использованием полногеномного секвенирования (WGS), полноэкзомного секвенирования (WES) и мультигенных панелей позволило идентифицировать спектр новых патогенных мутаций, а также ассоциации «новых» генов, вовлеченных в канцерогенез наследственного КРР [84]. На основании NGS-данных были описаны новые синдромы, такие как относительно недавно выделенный полипоз, ассоциированный с ошибками редактирования генов полимеразы (PPAR), и полипоз, ассоциированный с мутациями в гене *NTHL1* [74]. Активно изучаются известные НОС с не до конца выясненными причинными генетическими механизмами, в частности, синдром наследственного смешанного полипоза [85].

КРР является генетически гетерогенным заболеванием, при котором в 25–30% случаев отмечается наличие в семейном анамнезе (СА) случаев КРР, или других видов ЗН [86]. Однако мутации в изученных генах, которые ассоциированы с риском развития КРР, в частности, в генах системы MMR, а также *APC*, *MUTYH* и *DCC*, объясняют лишь небольшую долю (5-10%) наследуемых вариантов КРР [87]. Семьи с агрегацией случаев КРР характеризуются высокой степенью гетерогенности фенотипов, механизмов наследования и уровней риска развития КРР у их членов [88]. При этом, синдромы с менделевским наследованием составляют только 5% вышеописанных случаев «семейного» КРР. Эти синдромы вызваны мутациями и эпигенетическими изменениями в изученных генах предрасположенности.

Помимо генетической гетерогенности, КРР является мультифакториальным заболеванием, и эффекты ПВ в генах с низкой пенетрантностью в сочетании с факторами окружающей среды, вероятно, связаны с отсутствием наследуемости, характерной для этой патологии. Как показано в обзоре Esteban-Jurado, полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили, по меньшей мере, 31 распространенный генетический вариант в генах с низкой пенетрантностью, связанный с предрасположенностью к КРР [89]. Последние достижения в NGS способствовали развитию высокопроизводительного подхода к поиску новых генов, ассоциированных с семейными и наследственными вариантами КРР. Практически ГС осуществляется на различных молекулярно-генетических платформах: 1) синдромо-специфичные панели (например, *BRCA1* и *BRCA2* для наследственного РМЖ и РЯ – т.н. *HBOC*-синдрома); 2) панели генов с высокой пенетрантностью, специфичные для КРР; 3) панели генов с высокой и умеренной пенетрантностью, специфичные для КРР; (4) «комплексные» или «большие» панели генов, включающие гены, ассоциированные с различными видами рака или НОС. Панели различаются количеством анализируемых генов и технологией, используемой для их исследования [90]. Это актуализирует систематизацию НОС, ассоциированных с КРР с учетом новых данных, получаемых в результате NGS и GWAS.

Деление НОС, ассоциированных с КРР, на полипозные и непалипозные, основанное на фенотипических критериях, несмотря на многообразие синдромов и синдромальных ассоциаций, сохраняется до настоящего времени [91]. Со времени основополагающих работ М. Ponz de Leon [92] и W. Grady [93], давших детальное описание семейного САП, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и СЛ в отношении молекулярной основы и значения моногенного наследования в этиологии КРР, в классификации НОС произошли существенные изменения. Деление полипозных НОС на аденоматозные, гамартомные и *PTEN*-ассоциированные (с выделением аттенуированного варианта САП), и введение в классификацию открытого Lindor синдрома семейного КРР типа X (FCCTX) (2005) не достаточны для объяснения многообразных клинических проявлений семейного и наследственного КРР.

В обзоре Valle обосновывается деление непалипозных НОС на MMR-дефицитные (СЛ) и MMR-профицитные (FCCTX), а также выделен т.н. Линч-

подобный синдром, для характеристики пациентов с опухолями, демонстрирующими дефицит экспрессии MMR, но без патогенных герминальных мутаций в данных генах [94]. Принципиально новым является включение в подгруппу аутосомно-рецессивных НОС *NTHL1*-ассоциированного и «гомозиготного MMR-ассоциированного» синдромов, а также выделение смешанного (ассоциирован с ПБ в генах *GREM1* и *BMPR1A*) и зубчатого (ассоциирован с ПБ в гене *RNF43*) полипозов, строго не относящихся к аденоматозным и гамартomным. Dasa Alvarez (2022) расширена ранее принятая система НОС с выделением в подгруппе MMR-профицитных состояний *RPS20*-ассоциированного наследственного КРР, а редкий «гомозиготный MMR-ассоциированный» синдром получил обозначение CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency) [95]. Синдром наследственного смешанного полипоза по причине разнообразной гистологической структуры полипов (аденоматозной, гиперпластической, атипичной ювенильной), и существенного перекрытия фенотипов с ЮПС, был выделен в отдельную подгруппу.

По данным казахстанских исследователей, доля пациентов с наследственно отягощенным анамнезом (НОА) в общей популяции пациентов с КРР составляет 15% [5], среди пациентов молодого возраста этот показатель равен 20%, тогда как среди молодых (до 50 лет) носителей ПБ, ассоциированных с НОС, НОА отмечен в 30% случаев [96]. Все вышеперечисленное актуализирует разработку и внедрение алгоритмов, целью которых является четкая стратегия ведения лиц с риском семейного и наследственного КРР, включающая молекулярно-генетическую диагностику, эндоскопическое обследование, профилактику и хирургическую интервенцию.

1.4 Современные подходы к ранней диагностике колоректального рака у лиц с наследственно отягощённым анамнезом

Достижения в области геномики и транскриптомики за последнее десятилетие способствовали улучшению диагностики и профилактики КРР у лиц с НОА. Подходы к ранней диагностике КРР у лиц с НОА основываются на феномене генетической гетерогенности и стратификации риска при различных вариантах заболевания. Актуальные механизмы молекулярного патогенеза при КРР разделяются на три типа: хромосомная нестабильность (CIN), микросателлитная нестабильность (MSI) и гиперметилование CpG-островков. В рамках этих механизмов описаны распространенные мутации, хромосомные изменения и транслокации, влияющие на важные сигнальные пути (WNT, MAPK/PI3K, TGF- β , TP53); мутации, в частности, в генах *c-MYC*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, *SMAD2* и *SMAD4*, используются в качестве прогностических маркеров исхода заболевания. Кроме мутаций генов, изменения в некодирующих РНК, таких как длинные некодирующие РНК или микро-РНК, также могут участвовать в различных этапах канцерогенеза и иметь прогностическое значение в качестве биомаркеров [91].

Хотя НОС характеризуются семейной агрегацией КРР [97], большинство таких случаев (~85%), по мнению Pearlman не связаны с герминальными

мутациями в генах предрасположенности [98], а молекулярный профиль спорадических опухолей с ранним началом отличается такового при позднем начале заболевания. По данным Stoffel и Murphy при раннем КРР, по сравнению с опухолями, возникающими в среднем для популяции возрасте, наблюдается более низкая частота соматических мутаций генов *APC* и *BRAF* и более высокая – гена *CTNNB1* [99].

Накопленный опыт и важность детального анализа семейного анамнеза и индивидуализированной диагностики обобщены в исследовании Gupta и Bharti, в котором сообщается, что 1 из 4 случаев КРР в возрасте 40-49 лет соответствует критериям семейного КРР для раннего, в т.ч. генетического скрининга. Авторы показали, что у 98% пациентов, соответствующих критериям семейного КРР, опухоли могли быть диагностированы раньше (или, возможно, предотвращены), если бы были реализованы стратегии индивидуализированной диагностики [100].

На сегодняшний день выработаны консенсусные руководства по оценке риска и диагностике (РОРД), целью которых является четкая стратегия ведения лиц с риском семейного и наследственного КРР, включающая молекулярно-генетическое тестирование, инструментальную диагностику, интервенции и персонализированное диспансерное наблюдение [101]. В Республике Казахстан в настоящее время не разработаны клинические рекомендации и руководства по оценке риска и диагностике для лиц с наследственной предрасположенностью к КРР, что делает актуальными исследования в данной области и трансляцию результатов в практическую онкологию.

1.5 Системы высокопроизводительного секвенирования в стратификации риска и ранней диагностике и у лиц с наследственно отягощённым анамнезом

Молекулярная и фенотипическая гетерогенность КРР обуславливает трудности дифференциальной диагностики и выбор кандидатных генов для ДНК-тестирования на этапе первичной постановки диагноза. Мультигенное тестирование позволяет анализировать одновременно множество генов, ассоциированных с определенным НОС или несколькими синдромами, оценить прогностическое влияние патологического герминального генотипа в составе синдромальной патологии и, таким образом, оптимизировать диагностический процесс у родственников пациентов [102]. Как показал Schubert, несмотря на то что около 25% случаев КРР являются «семейными», около 95% индивидуумов с НОА не проводится молекулярно-генетическое исследование [103]. По данным Samadder, в США около половины пациентов с КРР с клинически значимыми генетическими вариантами не могут быть обнаружены, если опираться только на критерии стандартных клинических руководств [104]. Liu и Takata отметили, что даже для исследователей из стран с наиболее изученными популяциями остается неопределенным, сколько пациентов с КРР и их родственников могли бы получить пользу от NGS-тестирования на «больших панелях» генов,

предполагая, что количество таких лиц гораздо больше, чем включается в процесс генетического скрининга [105].

Coughlin опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования результатов МГТ методом WGS этнически гетерогенной когорты 34 244 пациентов с КРР из США. Как минимум один ПВ был обнаружен у 14.2% пациентов, при этом у 9.1% были выявлены мутации, ассоциированные с повышенным риском КРР/полипоза, у 3.1% – другие клинически значимые ПВ. При стратификации когорты по признакам возраста, размеров групп, этнической принадлежности, частота клинически значимых ПВ во всех подгруппах составила 7.9% и выше [106]. Авторы отмечают, что существующие критерии для МГТ при КРР не охватывают всех пациентов, которые имеют ПВ в генах предрасположенности.

Универсальный скрининг опухолей на MMR с помощью ИГХ не охватывает около 39% носителей ПВ, тогда как МГТ приводит к выявлению клинически значимых мутаций у 6% пациентов из общей популяции, которые не были выявлены с использованием критериев генетического тестирования, основанных на клинических рекомендациях [107]. С этим согласуются данные Esplin, опубликовавшего результаты NGS и анализа числа копий экзонов пациентов с КРР для назначения прецизионной терапии. При анализе 5 генов СЛ, ПВ были выявлены только у 9% пациентов, при расширении панели до 19 генов, включенных в руководства, ПВ (в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CHEK2*, *APC*, *MUTYH*, *BRCA2*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD50*, *BRIP1*, *TP53*, *EPCAM*) обнаружены у 15% пациентов, из которых 1.4 % имели две или более мутации [108]. Авторы заключают, что при использовании *комплексной мультигенной панели*, варианты с известными *терапевтическими эффектами* (HRD и дефицит MMR) обнаружены у 14% пациентов, и 17% имели ПВ в генах, включенных в актуальные ПОРД. В недавних исследованиях Rosenblum [109] и Fummeу [110] оценена распространенность СЛ в общей популяции, используя данные секвенирования всего экзона (WES). Было показано, что по сравнению с традиционными подходами, основанными на критериях АС-I и АС-II, этот подход способствует выяснению всей картины НОС с точки зрения распространенности, риска КРР и других клинических проявлений.

Еще одним аспектом применения МГТ является дифференциальная диагностика НОС для оптимизации персонализированной диагностики и диспансеризации родственников пациентов. Hansen указывает на феномен плейотропности генов при наличии клинических критериев нескольких синдромов у представителей одной семьи (феномен «перекрывания фенотипов») [36]. Хорошо известно перекрывание спектров мутаций при полипозных и неполипозных НОС: СНСП характеризуется наличием толстокишечных полипов различного гистологического строения, ЮПС и СНСП могут проявлять перекрывание фенотипов и фенотипическую идентичность [111]. При СНСП были выявлены дупликации в регуляторном домене гена *GREM1* [112], а также причинные мутации в гене *BMPRIA* [67]. Fernandez-Rozadilla дал характеристику мутаций в гене *BMPRIA* также при FCCTX [113]. Дупликации в 5'-области гена

GREM1, обнаруженные у членов семьи с гистологической структурой полипов, характерной для ЮПС, демонстрируют сложность классификации этого синдрома на основе фенотипа [107]. Yurgelun привел доказательства вклада мутаций в высоко пенетрантных генах, не ассоциированных с КРР (*BRCA1* и *BRCA2*) при СЛ, выявленных с помощью МГТ [114]. Ряд исследований продемонстрировал экономическую эффективность и преимущество МГТ для расширения спектров генотипа и фенотипа и их молекулярного ландшафта при наследственном колоректальном раке [115]. Совсем недавно было предложено МГТ для выявления герминальных ПВ в качестве универсального генетического «скрининга» для всех пациентов с КРР [107].

Комплексное геномное профилирование возможно в нескольких вариантах: тестирование опухоли и нормальных тканей, только опухоли и использование циркулирующей опухолевой ДНК (т.н. «жидкостная биопсия»). Для МГТ ДНК только из опухолевой ткани Рабочей группой прецизионной медицины ESMO (ESMO-PMWG) была предложена стратегия фильтрации ПВ для подтверждения их герминальной природы, учитывающая такие факторы, как возраст диагностирования и вид рака, клиническую значимость генов и аллельную частоту варианта в опухолевой ткани [116]. Герминальный коэффициент конверсии ПВ для каждого гена, рассчитывается как отношение количества герминальных ПВ, к общему количеству ПВ, обнаруженных в опухоли.

Опубликованные данные доказывают, что дефицит генов репарации ДНК (DNA Damage Repair, DDR) связан с повышенным риском КРР в не синдромальных случаях. Однако предыдущие исследования по идентификации герминальных вариантов DDR были сосредоточены в основном на ограниченном числе генов и небольших группах пациентов из европейских популяций. Так, Cullinane было показано, что мутации двух генов гомологичной рекомбинационной репарации, *BRCA1/2* связаны с ранним началом КРР, а патогенные герминальные варианты *BRCA1* являются фактором риска КРР [117]. Esteban-Jurado выявил потенциально патогенные варианты в генах анемии Фанкони (АФ) в когорте семейного КРР, расположенные в генах *BRCA2/FANCD1*, *BRIP1/FANCI*, *FANCC*, *FANCE* и *REV3L/POLZ*, что подчеркивает вовлеченность генов АФ в наследственную предрасположенность к КРР [118]. Еще два NGS-исследования показали, что носители патогенных мутаций в гене гомологичной рекомбинации – *BLM*, и в гене эксцизионной репарации – *NTHL1*, обуславливают повышенный риск развития КРР.

Liao в новом NGS-исследовании представил результаты анализа герминальных вариантов в 32 генах репарации ДНК пациентов из Китая. Показано, что патогенные мутации *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *BLM*, *RAD50*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCD2*, *FANCA*, *FANCG*, *CHEK2*, *TP53*, ассоциированы с повышенным уровнем мутационной нагрузки в опухоли, высоким уровнем MSI, и ранним началом КРР [87]. Большинство герминальных мутаций, выявленных в этом исследовании, связаны с наследственной предрасположенностью к КРР (в частности, в генах MMR, *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*,

TP53, FANCD2, BLM, CHEK2). Однако авторы указывают, что только у 18% пробандов с ПВ были выявлены соматические повреждения в аллеле дикого типа в опухоли («второй удар» согласно гипотезе Knudson), что может быть связано с дефектами обнаружения результатов «второго удара», вызванными другими формами аллельной инактивации (например, гиперметилизацией).

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что NGS тестирование доказывает высокую частоту патогенных и условно-патогенных вариантов в генах с высокой пенетрантностью в когортах пациентов с спорадическими вариантами КРР. Это обуславливает необходимость генетического скрининга у пациентов, а конкордантность профиля мутаций и их условно здоровых родственников определяет необходимость МГТ лиц с НОА. Такой подход включает тестирование основного набора генов, ассоциированных с КРР, с включением в панели других генов, мутации в которых имеют клиническое значение и встречаются относительно часто. Количественная оценка риска развития КРР у лиц с НОА основывается на точных фенотипических и генетических характеристиках, получаемых в результате генетического скрининга. Это способствует целенаправленным индивидуализированным мероприятиям, включая специальный регламент колоноскопии и профилактические хирургические вмешательства у условно здоровых родственников пациентов с КРР.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Предмет и объект исследования

Объектом исследования является персонализированная ранняя диагностика КРР у условно здоровых родственников пациентов с КРР на основе МГТ.

Предметом исследования являются герминальные патогенные генетические варианты и патологические изменения в толстой кишке у условно здоровых родственников пациентов с КРР.

Основные этапы исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные этапы исследования и их содержание

Этапы исследования	Предмет/субъекты исследования	Методы исследования	Результаты
1	2	3	4
Определение изученности проблемы в мире и Казахстане.	Электронные информационные ресурсы Национального центра биотехнологической информации Национального института здоровья США [119] и базы обзоров и оригинальных исследований PubMed [120], издательств Elsevier [121], Springer Nature [122], British Medical Journal [123].	Информационно-аналитический.	Определена степень изученности проблемы ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом в мире и Казахстане.
Анализ клинико-фенотипических характеристик пациентов с КРР	155 пациентов в возрасте от 17 до 78 лет, внесенные в РПН, состоящие на учете в АОЦ. Данные пациентов из медицинской документации (формы №003/у, №025/у), и электронных ресурсов информационного обеспечения онкологической службы.	Анализ клинических и инструментальных данных. Информационно-аналитический.	Обнаружены различия между подгруппами пациентов по национальности, наследственному анамнезу.
Формирование банка ДНК пациентов и их родственников	Образцы периферической крови 247 лиц – 155 пациентов с КРР и их 92 условно здоровых родственников.	Информационно-аналитический, метод анкетирования, метод выделения геномной ДНК.	На основе данных анкет и индивидуальных регистрационных карт сформирована электронная база данных исследуемых лиц. Сформирован банк ДНК.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Проведение молекулярно-генетического исследования ДНК пациентов и их родственников методом NGS	ДНК 155 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет и 92 родственников пациентов (средний возраст 31.7 лет).	Метод массивного параллельного секвенирования (подготовка библиотек ДНК, секвенирование на платформе MiSeq (Illumina)).	Получение первичных данных секвенирования и конвертирование в форматы FASTQ, BAM и VCF.
	Последовательности ДНК в виде конвертированных в FASTA-файлы, выравненные с референсной последовательностью генома.	Анализ данных секвенирования и биоинформационный анализ генетических вариантов.	Картированы и выравнены секвенсовыe чтения ДНК относительно референсных последовательностей генома. Отфильтрованы и идентифицированы геномные варианты.
	Результаты секвенирования ДНК, представленные выравненными последовательностями в виде VCF-файлов.	Аннотация, интерпретация и классификация геномных вариантов с использованием геномных баз данных ClinVar [124], LOVD [125], InSiGHT [126], gnomAD [127], 1000 Genomes Project [128], Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) [129].	Идентифицированные варианты классифицированы в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики [130].
Анализ мутаций, ассоциированных с KPP у пациентов и их родственников	Результаты секвенирования ДНК, представленные выравненными последовательностями в виде VCF-файлов.	Анализ данных секвенирования. Проспективное исследование.	Проанализирован спектр и частота мутаций. Идентифицированы новые, ранее не описанные патогенные мутации в генах, ассоциированных и не ассоциированных с KPP.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Статистическая обработка результатов исследования	Результаты клинико-фенотипического и молекулярно-генетического анализа.	Тест суммы рангов Уилкоксона, критерий достоверности <i>p value</i>	Получены результаты статистической обработки, установлена статистическая достоверность исследуемых параметров.
Колоноскопия родственников пациентов, у которых обнаружены патогенные мутации, ассоциированные с КРР.	Условно здоровые родственники пациентов, у которых обнаружены патогенные мутации, ассоциированные с КРР.	Инструментальный	Выявлены и проанализированы изменения в толстой кишке у условно здоровых родственников пациентов.
Оценка диагностической значимости уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА у пациентов и условно здоровых родственников пациентов	Условно здоровые родственники пациентов	Лабораторный	В подгруппах исследования содержание сывороточных онкомаркеров СА19-9 было проведено методом иммуноферментного анализа, маркеров РЭА – методом иммунохемилюминесцентного анализа.
Разработка алгоритмов оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом	Индивидуальные данные пациентов, и их родственников, результаты изучения наследственного анамнеза, результаты молекулярно-генетического анализа, результаты колоноскопии.	Клинико-генеалогический метод, метод анализа генетических вариантов, метод анализа клинических и инструментальных данных (колоноскопии)	Разработаны алгоритмы оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе МГТ.

Субъектом исследования являются пациенты (n=155) в возрасте 21-78 лет с диагнозом КРР и их условно здоровые родственники (n=92) в возрасте 3-75 лет.

Таблица 2 – Распределение количества пациентов из группы исследования по стадиям заболевания, полу и возрасту

Характеристики		Количество пациентов, n (%)
Общее количество пациентов		155 (100)
Возрастные группы, лет	18-44	66 (42.6)
	45-59	66 (42.6)
	60-74	22 (14.2)
	75-90	1 (0.6)
Пол	Мужчины	74 (47.7)
	Женщины	81 (52.3)
Стадия опухолевого процесса	0	3 (1.9)
	I	16 (10.3)
	II	65 (42.0)
	III	58 (37.4)
	IV	13 (8.4)
Онкологические заболевания в семейном анамнезе	Отсутствуют/неизвестно	102 (65.8)
	Присутствуют	53 (34.2)
	KPP в семейном анамнезе	15 (9.7)
	Другие виды рака в семейном анамнезе	38 (24.5)

2.2 Дизайн исследования

В исследование включено всего 155 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет (экспериментальная группа для молекулярно-генетического анализа), проходивших обследование и лечение в Алматинском онкологическом центре Управления общественного здоровья города Алматы. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Дизайн исследования

Исследование выполнено как компонент научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (программно-целевое финансирование научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики

Казахстан) в рамках выполнения задачи «Научное обоснование персонифицированного подхода к лечению больных колоректальным раком на основе применения молекулярно-генетических исследований и выявления биомаркеров опухоли».

Дизайн исследования разработан в соответствии с Протоколом исследования, утверждённым Научным Советом КазМУНО (протокол № 5 от 03.12.2020 г.), Локальной этической комиссией КазМУНО (протокол № 2 от 16.02.2021 г.), Локальной этической комиссией КазНИИОиР (протокол № 1 от 12.05.2021 г.).

2.3 Материал для исследования

Материалом для молекулярно-генетического исследования являются ДНК из лимфоцитов периферической крови пациентов с КРР с всеми стадиями (0, I, II, III, IV) опухолевого процесса и их кровных родственников. Материал для молекулярно-генетического анализа был собран в период 2021-2023 гг. на базе АОЦ. Материалом для клиничко-фенотипического анализа являются данные пациентов (клинические и фенотипические характеристики) из медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у), и электронных ресурсов информационного обеспечения онкологической службы (госпитальный канцер-регистр АОЦ, информационная система Даму Мед). Материал для клиничко-фенотипического анализа был собран в период 2021-2023 гг. на базе АОЦ. У всех пациентов и их родственников было получено добровольное информированное согласие. Согласие на участие в исследовании несовершеннолетних участников было дано их законными представителями. Форма добровольного информированного согласия утверждена Локальной этической комиссией КазМУНО (протокол № 2 от 16.02.2021 г.), Ученым Советом КазНИИОиР (протокол № 1 от 12.05.2021 г.). Данные о гистологическом строении опухолей получены на основании патоморфологических заключений, сделанных по результатам исследования операционного и биопсийного материала патоморфологами АОЦ.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Комплексное клиничко-генетическое исследование пациента

Исследование пациентов включало данные инструментальных методов исследования: компьютерной и магнитно-резонансной томографии и колоноскопии. Также анализировались до- и послеоперационное патоморфологическое заключение, ИГХ-исследование. При наличии в семейном анамнезе случаев заболевания КРР или другими видами рака, информация о пациенте и его родственниках анализировалась с применением клиничко-генеалогического метода с составлением родословных схем в соответствии с общепринятыми правилами.

2.4.2 Формирование баз данных

Анкета для комплексной оценки пациента (возраст, пол, этническая принадлежность, наличие близкородственных связей в семье, характер перенесенных и сопутствующих заболеваний, подверженность профессиональным вредностям, наличие вредных привычек, характер диеты, подверженность ионизирующей радиации) использовалась на государственном и русском языках (Приложение Е). Для систематизации первичные данные вносились в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента (Приложение Ж). На основе анкет и ИРК сформирована электронная база данных в формате Excel.

2.4.3 Забор биологического материала

Забор 5 мл крови производился из периферической вены пациента или из внутривенного катетера, или из внутривенного порта длительного доступа в стерильных условиях с использованием вакуумной системы VenoSafe с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Образцы предварительно замораживались при температуре -4°C , затем транспортировались с соблюдением требований холодовой цепи в лабораторию молекулярной генетики Института генетики и физиологии МНВО РК. Образцы крови хранились в морозильной камере в температурном диапазоне от -20°C до -50°C .

2.4.4 Выделение геномной ДНК

Геномная ДНК экстрагировалась из лимфоцитов периферической крови с использованием набора реагентов ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, США) в соответствии с протоколом, предоставленным фирмой-производителем. Количественная и качественная оценка выделенных образцов ДНК проводилась с помощью спектрофотометра (NanoDropOne, ThermoFisher Scientific™, США) и флуориметра Qubit (Invitrogen, ThermoFisher Scientific™, США). Для исследования использовали ДНК с коэффициентом чистоты $K=1.7-1.8$. Согласно протоколу исследования, количество выделенной двухцепочечной ядерной ДНК составляло не менее 50 нг. Выделенные образцы ДНК хранились при температуре -20°C до включения в эксперимент.

2.4.5 Подготовка библиотек ДНК и массивное параллельное секвенирование

Библиотеки из выделенной ДНК готовили с помощью набора TruSight Rapid Capture Kit (Illumina, США). Концентрацию полученных библиотек ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, ThermoFisher Scientific™, США), а контроль качества осуществляли с помощью анализатора Agilent Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, США). Таргетное секвенирование осуществлялось на генетическом анализаторе нового поколения MiSeq (Illumina, США). Были использованы наборы реактивов TruSight Cancer (Illumina) – системы для анализа кодирующих последовательностей и фланкирующих некодирующих регионов более чем 1700 экзонов 94 генов (255 килобаз ядерного генома) и 284 замен единичных пар оснований, ассоциированных с различными видами рака [131]. Библиотеки ДНК с молярностью 4 мМ подвергались кластерной генерации в проточных ячейках. Проводилось 600 циклов

секвенирования в соответствии с парными концами фрагментов в разных направлениях с использованием картриджа MiSeq (MiSeq Reagent Kit v.3) на платформе MiSeq.

2.4.6 Анализ данных секвенирования и биоинформационная обработка

Данные NGS были проанализированы с помощью программного обеспечения MiSeq Reporter v.2.4. Все варианты с глубиной ≤ 10 прочтений были исключены из обработки. Картирование относительно референсного генома (hg19, GRCh37.p13) было выполнено с использованием алгоритма выравнивания Burrows–Wheeler Aligner. Выявление вариантов для определенных участков генома проводилось с помощью программного обеспечения Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, США). Результаты секвенирования, представленные в виде выровненных последовательностей в формате VCF файлов, анализировались с использованием программного обеспечения (ПО) Variant Studio, SnpEff, SnpSift и OpenCravat. В качестве порогового значения качества для секвенирования (Q score) был установлен показатель 30, что соответствует частоте ошибок $< 1:1000$. Варианты, удовлетворяющие критериям указанных параметров фильтрации, были включены в исследование. Для исключения некачественных нуклеотидных вариантов применялись следующие критерии фильтрации: глубина прочтения $> 50\times$, альтернативная глубина прочтения $> 20\times$, показатель качества > 100 .

2.4.7 Аннотация, интерпретация и классификация вариантов

Выявленные генетические варианты были аннотированы в соответствии с принятой номенклатурой Общества изучения изменчивости генома человека (Human Genome Variation Society, HGVS) [132]. Для интерпретации вариантов использованы геномные БД: база данных однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism Database) [133] и базы ClinVar, LOVD, InSiGHT и каталог соматических мутаций при раке (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC) [134]. Для оценки популяционной частоты генетических вариантов использовались базы данных 1000 геномов (1000 Genomes project), Агрегация геномов (gnomAD), Программа Trans-Omics для прецизионной медицины (TOP Med). Для анализа значимых мутаций использовались варианты, которые имеют общепопуляционную частоту менее 1%. Для визуализации вариантов было применено ПО Integrative Genomics Viewer [135]. Идентифицированные генетические варианты были классифицированы в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), на патогенные, вероятно патогенные, варианты с неопределенным функциональным значением, вероятно доброкачественные и доброкачественные [130]. Варианты, приводящие к появлению преждевременного стоп-кодона (мутации сдвига рамки считывания и нонсенс-мутации), приводящие к нарушению сплайсинга и влияющие на функцию белка, эффект которых доказан функциональными исследованиями, были расценены как патогенные. Синонимичные и интронные варианты, которые не влияют на сплайсинг, интерпретированы как доброкачественные/вероятно доброкачественные.

Варианты аллелей, частота которых в исследованных популяциях равна или превышает 5% согласно базам данных 1000 геномов, gnomAD, TOP Med, были интерпретированы как доброкачественные/вероятно доброкачественные, варианты, имеющие частоту менее 1% во всех популяциях согласно указанным базам данных, включались в анализ.

2.4.8 Метод эндоскопического исследования.

В исследовании применялся метод эндоскопического исследования – тотальная колоноскопия кровных родственников пациентов, у которых были выявлены патогенные мутации в результате МГТ. Критериями включения в группу для проведения колоноскопии были: наличие патогенных мутаций по результатам NGS, возраст старше 18 лет, добровольное согласие лица на проведение колоноскопии, отсутствие на момент проведения колоноскопии воспалительных заболеваний кишечника и инфекционных заболеваний, сопровождающихся нарушением функций толстой кишки. Тотальная колоноскопия проводилась после соответствующей подготовки кишечника осмотическим слабительным средством. Колоноскопическое исследование условно здоровых родственников проведено в условиях АОЦ с соблюдением критериев качества скрининговой колоноскопии Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE) [136] с использованием системы визуализации эндоскопических исследований Olympus Evigra III (Япония).

2.4.9 Методы статистической обработки данных

Описательные статистические данные были суммированы частотными распределениями для категориальных переменных, средние – частотными распределениями для непрерывных переменных, для чего был применен критерий суммы рангов Уилкоксона. Тест является непараметрическим статистическим критерием, который используется обычно для сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале.

Для нахождения средних значений исследуемых признаков использовалась медиана и среднее значение, которые рассчитывались по соответствующим формулам (формулы 1, 2).

$$\tilde{x} = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)} \quad (1)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_i x_i \quad (2)$$

Для измерения разброса данных относительно их среднего значения использовался показатель стандартного отклонения для выборки (формула 3).

$$s = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (3)$$

где S – стандартное отклонение выборки;

x_i – каждое отдельное значение в выборке;
 $\bar{x}$ – среднее арифметическое выборки;
 n – количество элементов в выборке.

Для оценки статистически значимой связи между двумя качественными признаками применялся точный критерий Фишера – непараметрический статистический метод, применяемый для анализа таблиц сопряженности 2×2 (формула 4). В отличие от классического критерия χ^2 (хи-квадрат), тест Фишера используется только для малых выборок.

$$P = \frac{(a+b)! (c+d)! (a+c)! (b+d)!}{a! b! c! d! N!} \quad (4)$$

где a, b, c, d – фактические частоты в ячейках таблицы;
 n – общее число наблюдений ($a + b + c + d$);
 $!$ – знак факториала числа (произведение всех чисел от 1 до данного числа).

Чтобы подтвердить гипотезу (например, о наличии связи между фактором и исходом), одно значение p для наблюдаемой таблицы не всегда показательно. Для окончательного вывода рассчитывается двустороннее p -значение: суммируются вероятности всех возможных таблиц с теми же маргинальными суммами, которые имеют такую же или меньшую вероятность, чем наблюдаемая таблица. Если полученный итог оказывается меньше принятого уровня значимости (обычно $\alpha = 0.05$), нулевая гипотеза отвергается.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками применялся U-критерий Манна-Уитни – непараметрический статистический метод, который определяет, насколько значения в одной группе значимо выше или ниже, чем в другой. Обоснованием выбора критерия Манна-Уитни и использования его вместо параметрического t-критерия Стьюдента было то, что в данном исследовании распределение данных отличалось от нормального распределения, исследовались порядковые шкалы (качественные признаки – оценки, баллы), был относительно небольшой объем выборки. Основная гипотеза (H_0) предполагала отсутствие различий между двумя группами. Альтернативная гипотеза (H_1), которую было необходимо проверить, предполагала, что уровень признака в одной группе статистически значимо выше или ниже, чем в другой. Эмпирическое значение критерия Манна-Уитни определялось по формуле расчета для малых выборок (формула 5).

$$U1 = R_1 - n1 \cdot n2 + \frac{n1(n1+1)}{2}; \quad U2 = R_2 - n1 \cdot n2 + \frac{n2(n2+1)}{2} \quad (5)$$

где $n1$ – количество элементов в первой выборке;
 $n2$ – количество элементов во второй выборке;
 R_1 – сумма рангов, присвоенных элементам первой выборки;
 R_2 – сумма рангов, присвоенных элементам второй выборки.
 За итоговое значение (U) принимается наименьшее из двух: $U = \min(U_1, U_2)$.

Для оценки частот признаков (генов, в которых обнаруживались патогенные герминальные мутации) был использован показатель относительной частоты – отношение числа наступлений определенного события к общему числу фактически проведенных испытаний (объему выборки) (формула 6). Относительная частота показывает, какую долю от общего количества наблюдений составляет конкретный исход, и выражается в виде десятичной дроби или процента. Практическая оценка относительной частоты состоит в том, что, если теоретическую (реальную) вероятность высчитать невозможно, относительную частоту используют как её приближенную оценку (статистическую вероятность).

$$\hat{p}_g = \frac{n_g}{\sum_g n_g} \quad (6)$$

Для оценки корреляционной связи всех исследуемых признаков была использована корреляционная сетка всех признаков. Проверка наличия корреляционной связи была проведена с использованием коэффициента корреляции Пирсона, коэффициент V Крамера, корреляционного отношения.

Коэффициент корреляции Пирсона (r) – это статистический показатель, который измеряет силу и направление линейной связи между двумя количественными переменными (формула 7). Ограничениями применения метода являются только линейный характер оцениваемой связи (если зависимость носит не линейный характер, коэффициент Пирсона может показать ноль, даже если связь сильная), чувствительность к выбросам (аномальным значениям в данных) и условие нормального распределения переменных.

$$r_{xy} = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (7)$$

где n – количество парных наблюдений;

x_i и y_i – конкретные значения переменных X и Y ;

$\bar{x}$ и $\bar{y}$ – средние арифметические значения для переменных X и Y .

Для оценки силы и величины эффекта связи между двумя категориальными (номинальными) переменными в таблицах сопряженности использовался коэффициент V Крамера (формула 8). Это статистическая мера силы связи между двумя категориальными переменными. Он рассчитывается на основе статистики критерия Хи-квадрат Пирсона и изменяется в пределах от 0 (отсутствие связи) до 1 (максимальная связь).

$$V = \sqrt{\frac{\frac{\chi^2}{n}}{\min(k-1, r-1)}}, \quad \text{где } \chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E} \quad (8)$$

где χ^2 – значение статистики Хи-квадрат;
 n – общий объем выборки (количество всех наблюдений);
 k – количество строк в таблице сопряженности;
 r – количество столбцов в таблице сопряженности;
 $\min(k-1, r-1)$ – минимальное из двух значений: количество строк минус единица или количество столбцов минус единица.

Для измерения тесноты связи между случайными величинами при любой (в том числе нелинейной) форме зависимости было использовано корреляционное отношение (формула 9). В отличие от классического линейного коэффициента корреляции, оно способно точно определять силу связи, даже если графически она выглядит как парабола, гипербола или кривая. Этот метод часто применяют, когда одна из переменных является качественной или номинальной, а другая – количественной.

$$\eta = \sqrt{\frac{\sum_g n_g (\bar{y}_g - \bar{y})^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (9)$$

При статистической обработке были получены средние относительные величины со значением их стандартной ошибки. Стандартную ошибку средней относительной величины определяли по формуле 10.

$$\pm \varphi_{\bar{x}} = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} \quad (10)$$

где $\varphi_{\bar{x}}$ – стандартная ошибка средней относительной величины;
 p – средняя относительная величина, для которой определяется ошибка;
 q – все явление, выраженное в долях, минус p ;
 n – число наблюдений.

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS® Statistics версии 25.0.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-фенотипическая характеристика исследуемых групп

В исследование были включены 2 группы исследуемых лиц: пациенты с КРР и их условно здоровые родственники. У 47 из 155 пациентов с КРР условно здоровые родственники были доступны для рекрутирования и включены в генетическое тестирование. Было протестировано в общей сложности 247 человек – 155 пациентов, из которых у 30 (19.4%) были обнаружены патогенные генетические варианты и 92 родственника, из которых у 21 (22.8%) были обнаружены патогенные генетические варианты (рисунок 6).

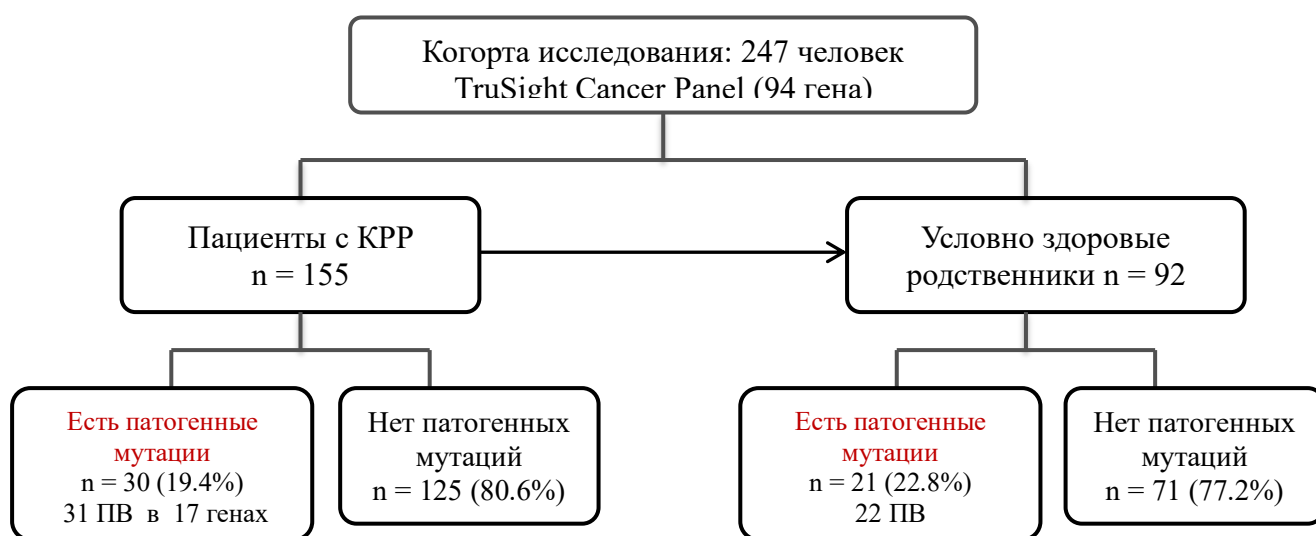


Рисунок 6 – Блок-схема когорты исследования

Примечание – ПВ – патогенные генетические варианты.

Характеристика группы пациентов представлена в таблице 3. В данной группе 47.7% составили мужчины и 52.3% женщины. Лица казахской национальности составили 63.9%, лица русской национальности – 29.0%, лица других национальностей – 7.1%. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 46.1 ± 3.5 года; 42.6% пациентов находились в возрастной группе от 18 до 44 лет (в группе молодого возраста по классификации ВОЗ, рисунок 7) [137].

Таблица 3 – Характеристика исследуемой когорты пациентов и сравнение подгрупп пациентов, у которых выявлены и не выявлены патогенные генетические варианты

Показатель	Всего пациентов N (%)	Носители патогенных генетических вариантов N (%)	Не носители патогенных генетических вариантов N (%)	p value
1	2	3	4	
Количество пациентов	155 (100)	30 (19.4)	125 (80.6)	

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	
Средний возраст установления диагноза	46.1±3.5	46.2±6.2	46.1±3.5	
Мужчины	45.9±6.6	44.0±12.7	45.8±6.6	
Женщины	45.9±3.5	46.7±6.2	46.4±3.5	
Возрастные группы				
18-44	66 (42.6)	16 (10.3)	50 (32.3)	0.184
45-59	66 (42.6)	8 (5.2)	58 (37.4)	
60-74	22 (14.2)	6 (3.9)	16 (10.3)	
75-90	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)	
Пол				
Мужчины	74 (47.7)	6 (3.9)	68 (43.8)	0.001
Женщины	81 (52.3)	24 (15.5)	57 (36.8)	
Национальность				
Казахи	99 (63.9)	15 (9.7)	84 (54.2)	0.115
Русские	45 (29.0)	11 (7.1)	34 (21.9)	
Другие национальности	11 (7.1)	4 (2.6)	7 (4.5)	
Стадия опухоли				
0	3 (1.9)	0 (0)	3 (1.9)	0.418
I	16 (10.3)	5 (3.2)	11 (7.1)	
II	65 (42.0)	15 (9.7)	50 (32.3)	
III	58 (37.4)	9 (5.8)	49 (31.6)	
IV	13 (8.4)	1 (0.7)	12 (7.7)	
Локализация опухоли				
Слепая кишка	10 (6.5)	2 (1.3)	8 (5.2)	0.678
Восходящая ободочная кишка	7 (4.5)	1 (0.7)	6 (3.8)	
Печеночный изгиб	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.3)	
Поперечная ободочная кишка	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (1.9)	
Селезеночный изгиб	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.3)	
Нисходящая ободочная кишка	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.2)	
Сигмовидная кишка	34 (21.9)	7 (4.5)	27 (17.4)	
Ректосигмоидный отдел	15 (9.6)	6 (3.8)	9 (5.8)	
Прямая кишка	75 (48.4)	12 (7.8)	63 (40.6)	
Право-/левосторонняя локализация				
Правосторонняя локализация	23 (14.8)	4 (2.6)	19 (12.2)	1
Левосторонняя локализация	132 (85.2)	26 (16.8)	106 (68.4)	
Гистологический вариант и степень дифференцировки				
Высокодифференцированная аденокарцинома	13 (8.4)	2 (1.3)	11 (7.1)	0.983
Умереннодифференцированная аденокарцинома	116 (74.8)	25 (16.1)	91 (58.7)	
Низкодифференцированная аденокарцинома	7 (4.5)	1 (0.7)	6 (3.8)	
Недифференцированная аденокарцинома	1 (0.7)	0 (0)	1 (0.7)	
Умереннодифференцированная слизистая аденокарцинома	10 (6.5)	1 (0.7)	9 (5.8)	

Продолжение таблицы 3

Низкодифференцированная слизистая аденокарцинома	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.3)	
Перстневидно-клеточная карцинома	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.3)	
Неороговевающая плоскоклеточная карцинома	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (1.9)	
Семейный анамнез				
Не отягощен/неизвестно	102 (65.8)	19 (12.3)	83 (53.5)	0.831
Отягощен	53 (34.2)	11 (7.1)	42 (27.1)	
Примечание				
KPP в семейном анамнезе	15 (9.7)	5 (3.2)	10 (6.5)	
Другие ЗН в семейном анамнезе	38 (24.5)	6 (3.9)	32 (20.6)	
Первично-множественные опухоли	10 (6.4)	5 (3.2)	5 (3.2)	

Среди носителей ПВ, ассоциированных с KPP и другими видами рака, преобладали пациенты молодого возраста: количество пациентов в подгруппе 18-44 лет в 2 раза превысило количество пациентов в подгруппе 45-59 лет, и в 2.5 раза – количество пациентов в подгруппе 60-74 лет; данная закономерность не отмечена среди пациентов–не носителей ПВ ($p=0.184$) (рисунок 8).

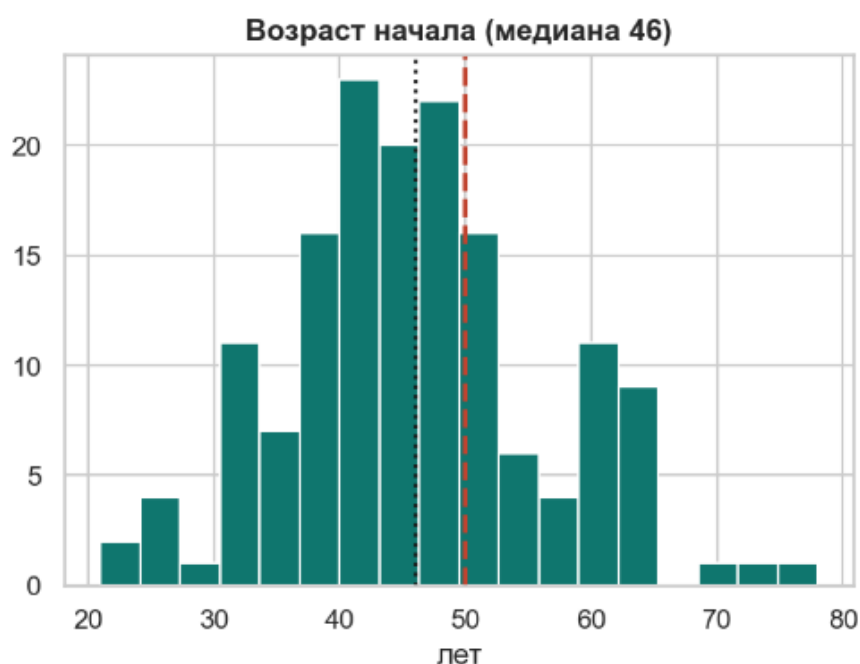


Рисунок 7 – Возраста пациентов из группы исследования

Примечание – частотное распределение (гистограмма): высота интервала $[a, b)$ равна $\#\{x_i \in [a, b)\}$. Доля категории: $\hat{p}_k = \frac{n_k}{n}$.

При анализе распределения по полу обнаружено, что среди носителей ПВ женщин было в 4 раза больше (15.5%), чем мужчин (3.9%); среди пациентов–не носителей ПВ указанного различия не отмечено (женщин и мужчин 43.8% и 36.8% соответственно) ($p=0.001$) (рисунок 9).

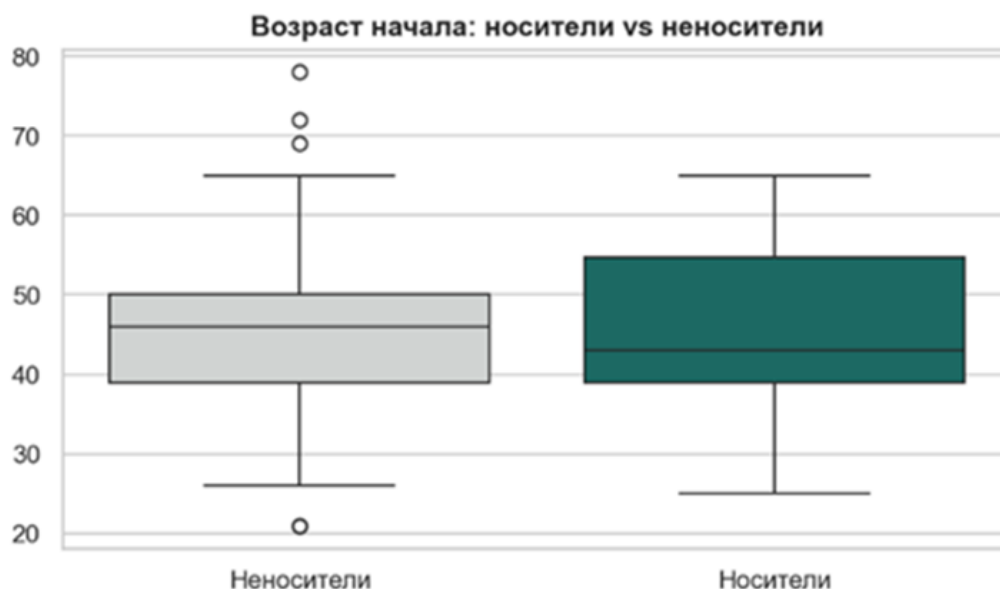


Рисунок 8 – Возраста пациентов, из подгрупп носителей и не носителей патогенных герминальных мутаций

Примечание – боксплот: квартили Q_1, Q_2, Q_3 ; межквартильный размах $IQR = Q_3 - Q_1$; усы $Q_1 - 1,5 IQR$ и $Q_3 + 1,5 IQR$.

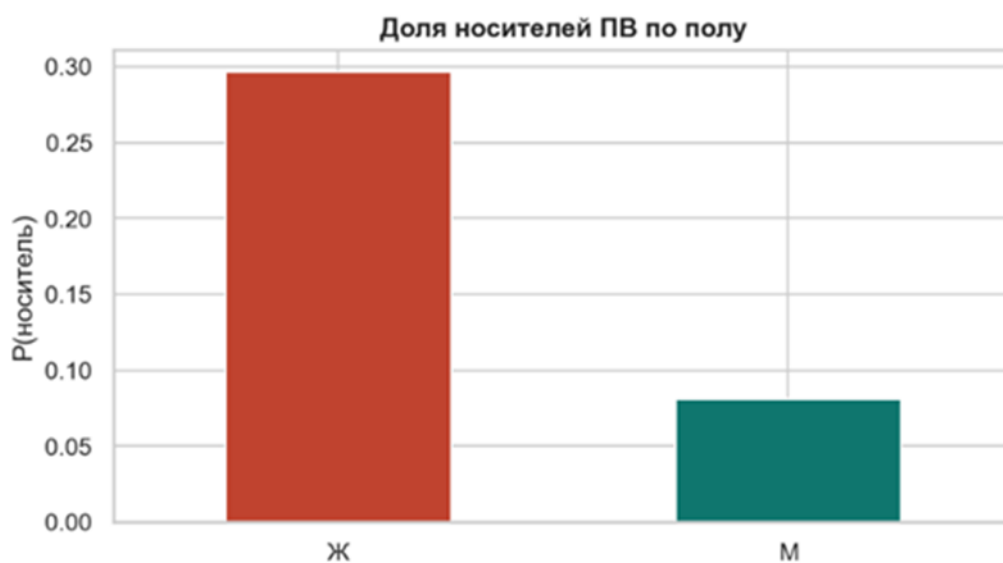


Рисунок 9 – Распределение по полу пациентов-носителей патогенных герминальных мутаций

Примечание – условная доля: $P(\text{носитель} | \text{пол}) = \frac{n_{\text{носитель} \cap \text{пол}}}{n_{\text{пол}}}$.

У 34.2% пациентов отмечены различные виды ЗН в семейном анамнезе. Различий между подгруппами носителей и не-носителей ПВ по количеству случаев НОА не выявлено ($p=0.831$). У 9.7% пациентов в семейном анамнезе был выявлен КРР, у 24.5% – другие виды рака (рак пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, щитовидной железы, предстательной железы, эндометрия и молочной железы) (рисунок 10).

При анализе пациентов на соответствие диагностическим критериям наследственных опухолевых синдромов (Amsterdam II, пересмотренные критерия Bethesda, критерии полипозных синдромов) обнаружено, что случаи семейного КРР в исследованной группе имеют не-синдромальное происхождение и, предположительно, более сложную полигенную природу. Единичные полипы в различных отделах толстой кишки были обнаружены у 13.6% пациентов. Преобладающим гистологическим типом была тубулярная аденома. У 4 из 21 пациента с полипами толстой кишки в семейном анамнезе был выявлен КРР, эти пациенты не соответствовали диагностическим критериям СЛ или полипозных синдромов.

Первично-множественные опухоли выявлены в 10 случаях (6.4%), однако среди пациентов-носителей ПВ они присутствовали в 16.6% случаев, а среди не носителей ПВ – в 4% случаев.

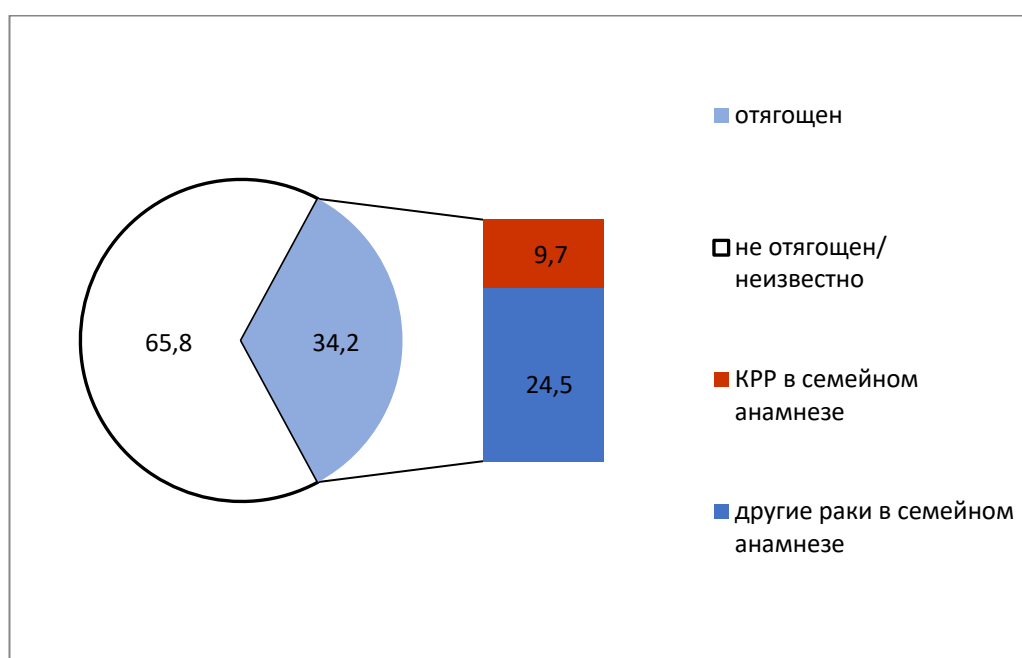


Рисунок 10 – Доля лиц (%) с отягощенным семейным анамнезом в исследуемой группе пациентов

Преобладающей локализацией опухолевого процесса у пациентов из исследуемой группы были прямая кишка (48.4%), сигмовидная кишка (21.9%), ректосигмоидный переход (9.6%) и слепая кишка (6.6%), что соответствует наиболее частым локализациям толстокишечных опухолей в общей популяции. При этом не было обнаружено различий в локализации опухолей между носителями и не носителями патогенных мутаций (таблица 1, рисунок 11).

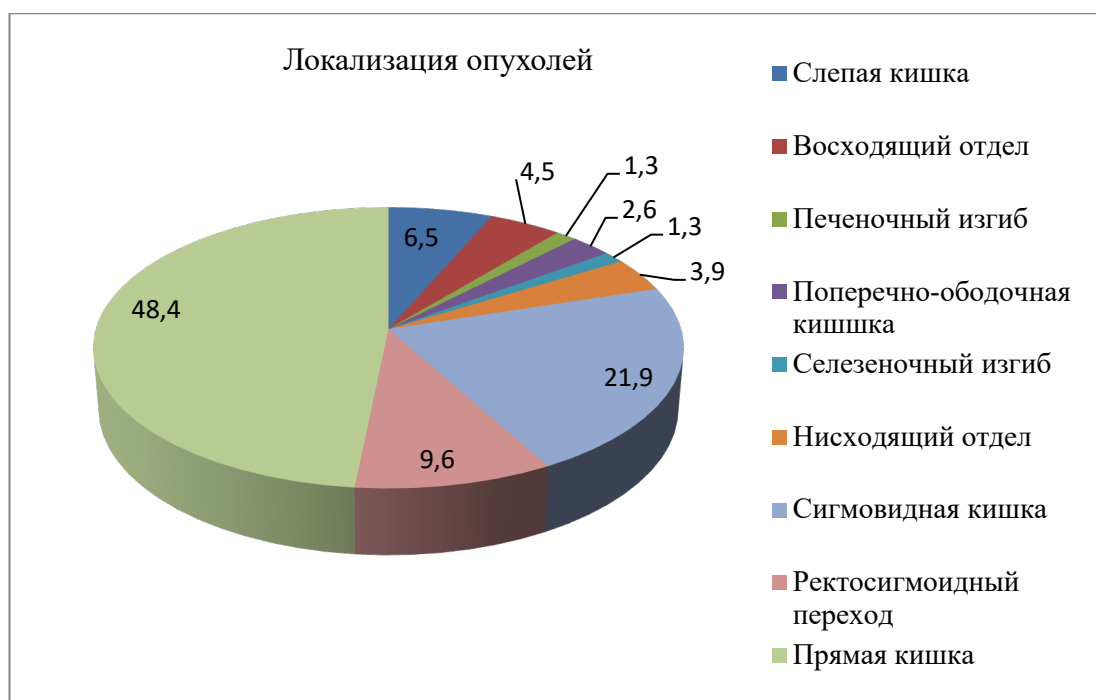


Рисунок 11 – Локализация опухолевого процесса у пациентов (%) в исследуемой группе пациентов

Преобладающим гистологическим типом опухолей были аденокарциномы умеренной (74.7%) и высокой (8.4%) степени дифференцировки, а также умереннодифференцированные слизистые аденокарциномы (6.5%). При этом не было обнаружено различий в гистологическом строении и степени дифференцировки опухолей между носителями и не носителями патогенных мутаций (таблица 3, рисунок 12).

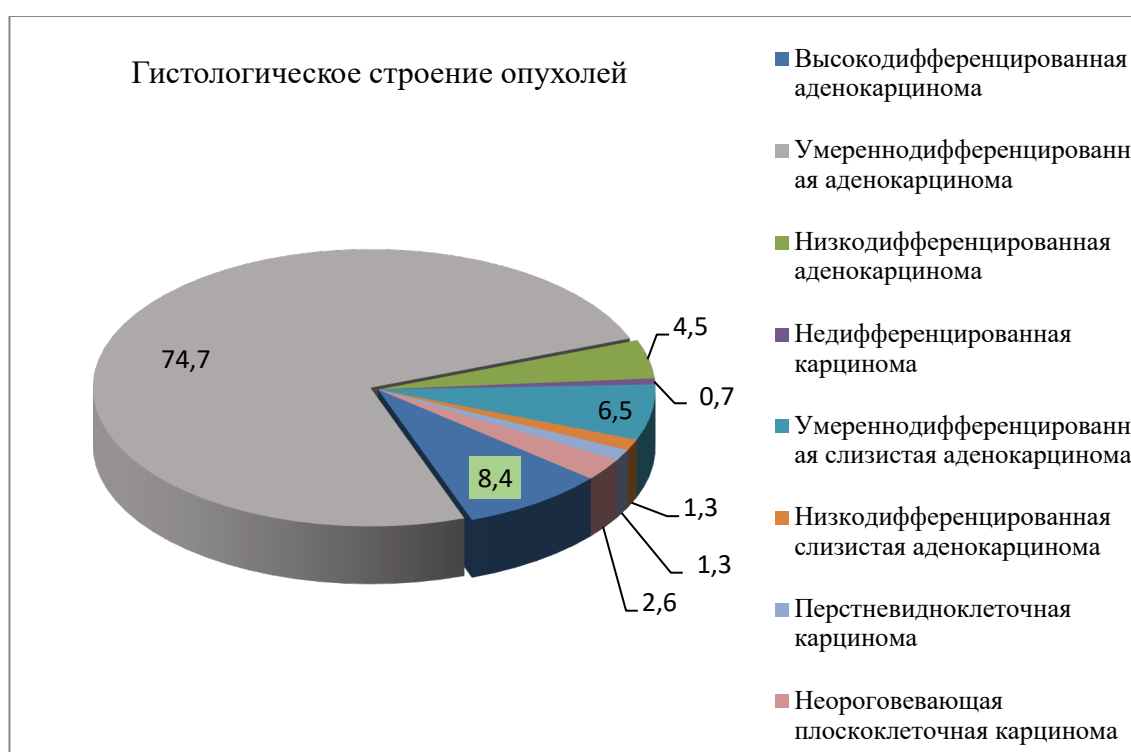


Рисунок 12 – Гистологическое строение и степень дифференцировки опухолей (%) в исследуемой группе пациентов

При распределении по стадиям опухолевого процесса выявлено преобладание II (10.3%) и III (37.4%) стадий в группе исследуемых пациентов (таблица 3, рисунок 13). При этом в подгруппе пациентов молодого возраста (18-44 лет) выявлено незначительно бо́льшая частота III и IV стадий (40.9% и 10.6% соответственно) в сравнении с подгруппой пациентов в возрасте 45-78 лет (34.8% и 6.7% соответственно) ($p=0.418$).

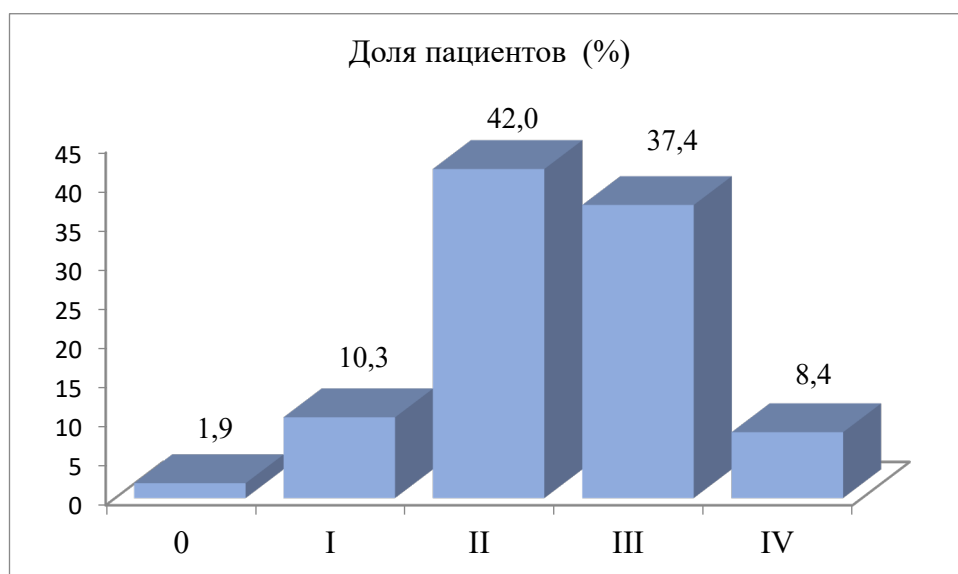


Рисунок 13 – Распределение случаев по стадиям опухолевого процесса в исследуемой группе пациентов

3.2 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов–носителей патогенных генетических вариантов

Всего у 155 неродственных пациентов было выявлено 16 945 вариантов в 89 генах из 94 генов, которые включены в панель TruSight Cancer Sequencing Panel. Среди выявленных вариантов было 5 625 миссенс-вариантов, 9 380 синонимичных варианта, 522 варианта в 3'-нетранслируемой области, 892 варианта в 5'- нетранслируемой области, 10 вариантов сдвига рамки считывания, 5 нонсенс-вариантов, 14 делеций внутри рамки считывания, 71 вариант в сайтах сплайсинга и 426 вариантов в интронах (рисунок 14).

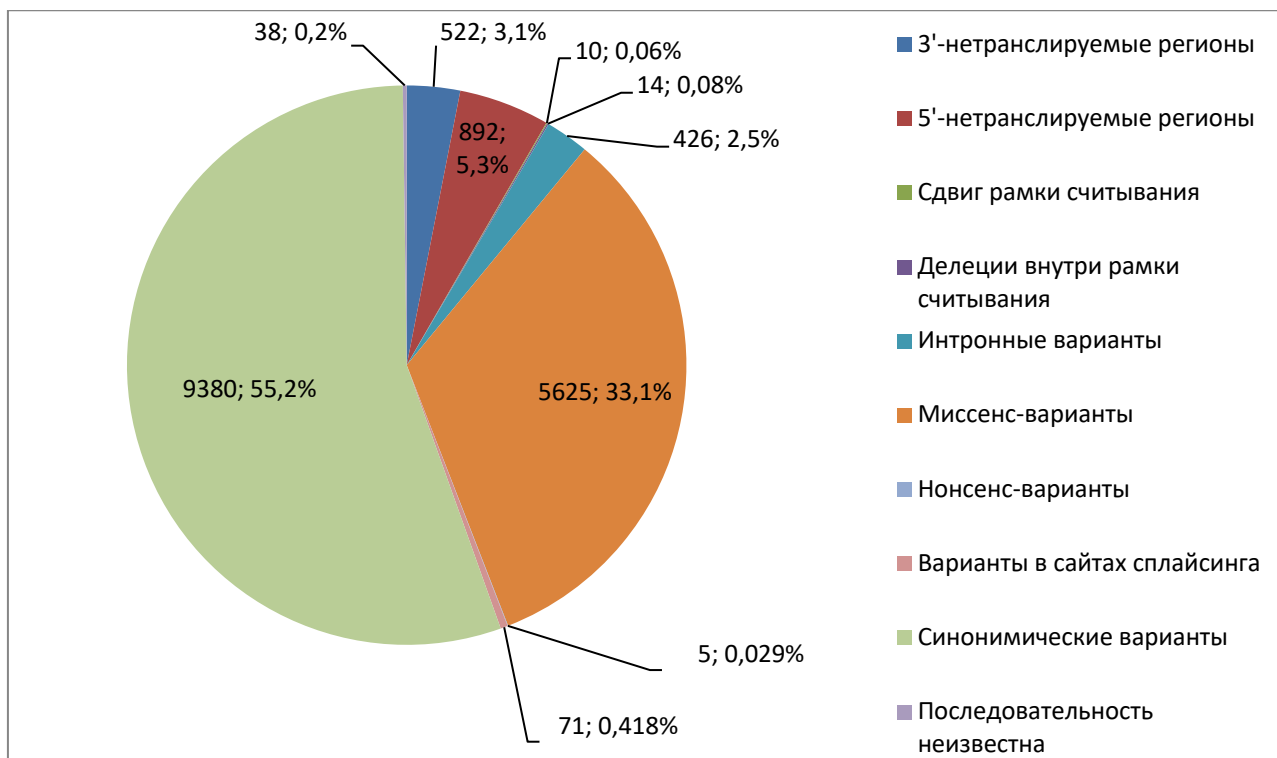


Рисунок 14 – Спектр вариантов изменений нуклеотидных последовательностей, обнаруженных в 89 генах у 155 пациентов с КРР в результате мультигенового тестирования

Из общего количества 16 945 вариантов, для идентификации и фильтрации редких полиморфизмов и последующего анализа были выделены 850 вариантов, которые встречаются в изученных популяциях с частотой $\leq 1\%$, согласно популяционным геномным базам данных 1000 Геномов, gnomAD, TOPMed. Спектр редких вариантов у 155 пациентов представлен на рисунке 15.

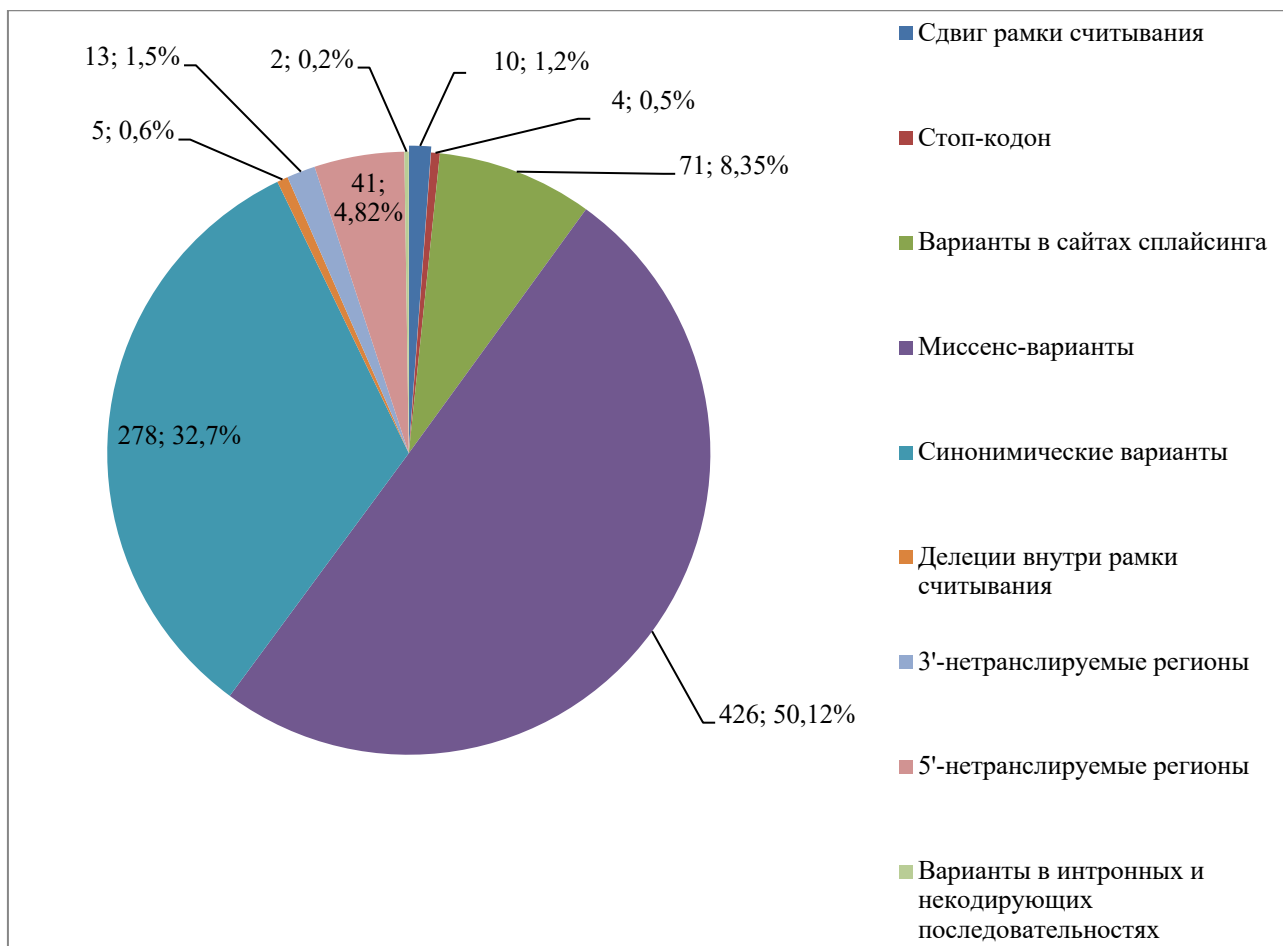


Рисунок 15 – Спектр редких генетических вариантов, встречающихся в популяциях с частотой $\leq 1\%$, выявленных у 155 пациентов с КРР

Функциональное значение 850 редких вариантов у 155 пациентов представлено на рисунке 16.

С учётом функционального значения мутаций с использованием баз данных ClinVar и LOVD всего был выделен 31 редкий патогенный вариант (ассоциированный с КРР и другими видами рака) в 17 генах у 30 пациентов (19.4% от общего количества пациентов). Преобладающими типами мутаций были миссенс-варианты (35.5%), сдвиг рамки считывания (32.3%), нонсенс-варианты (16.1%) и варианты в регионах сплайсинга (16.1%) (рисунок 17).

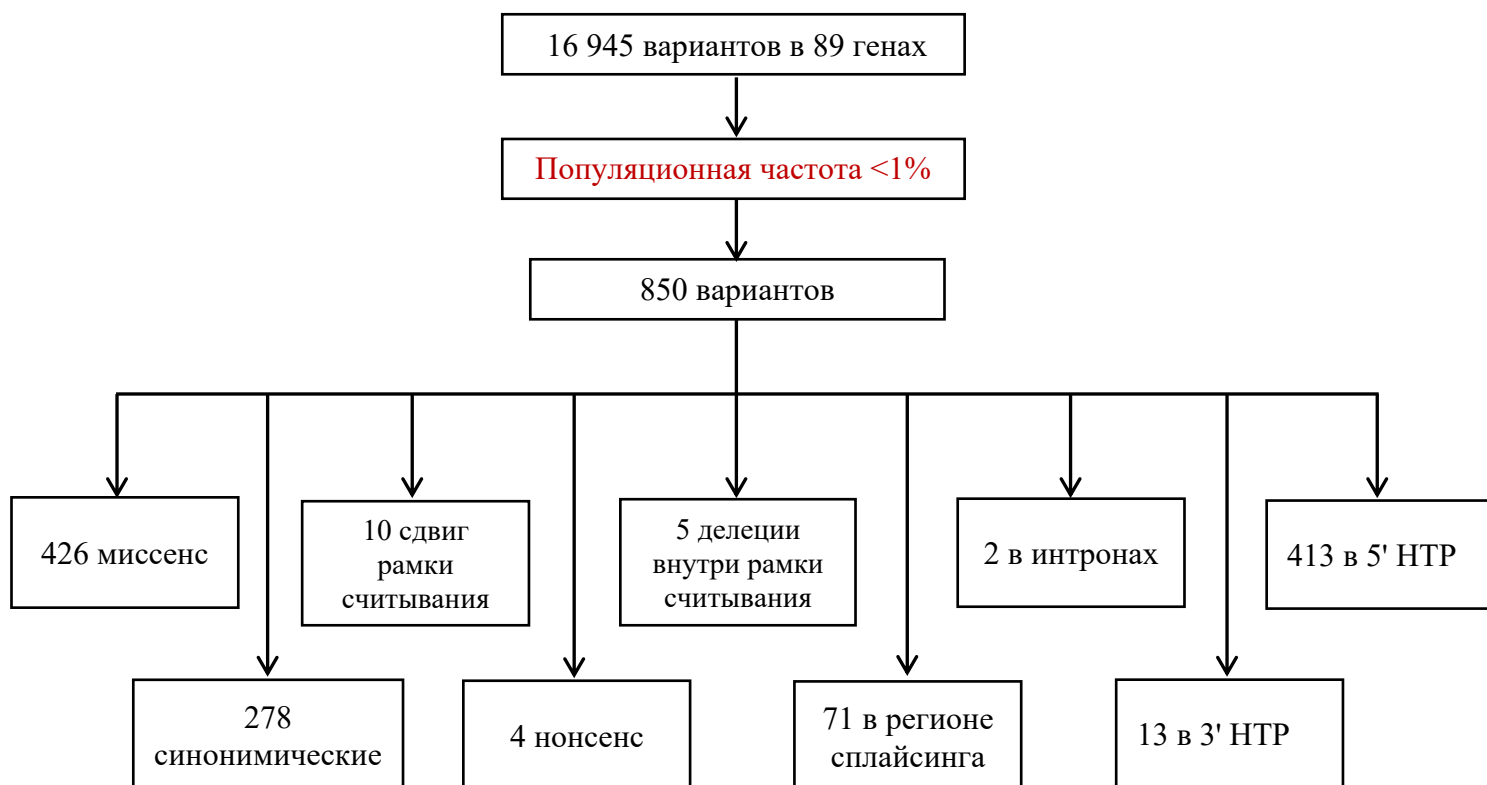


Рисунок 16 – Блок-схема, иллюстрирующая фильтрацию и спектр 850 редких вариантов, обнаруженных в результате мультигенного тестирования

Примечание – 3'-НТР – варианты в 3'-нетранслируемых регионах, 5'-НТР – варианты в 5'-нетранслируемых регионах.

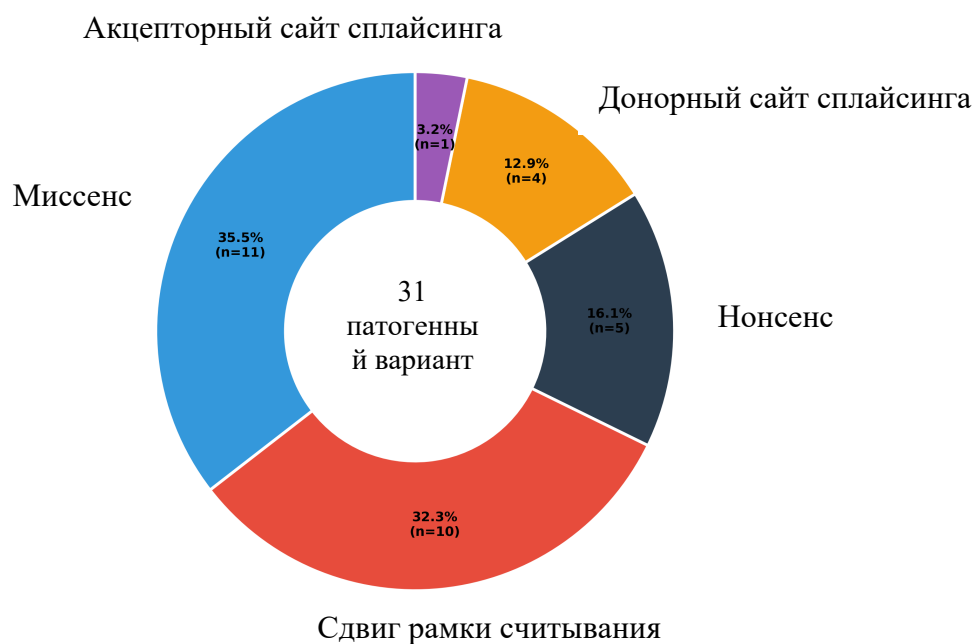


Рисунок 17 – Распределение 31 редкой патогенной мутации по типу

С наибольшей частотой герминальные патогенные варианты были обнаружены в генах *CHEK2* (22.58%, 7/31) и *APC* (12.91%, 4/31), а также в генах *MLH1* (6.46%, 2/31), *MSH2* (6.46%, 2/31), *MSH6* (6.46%, 2/31), *MUTYH* (6.46%, 2/31) и *BRCA1* (6.46%, 2/31). В остальных генах патогенные варианты были обнаружены в единичных случаях (рисунок 18, таблица 4). Все патогенные варианты были обнаружены в гетерозиготном состоянии.

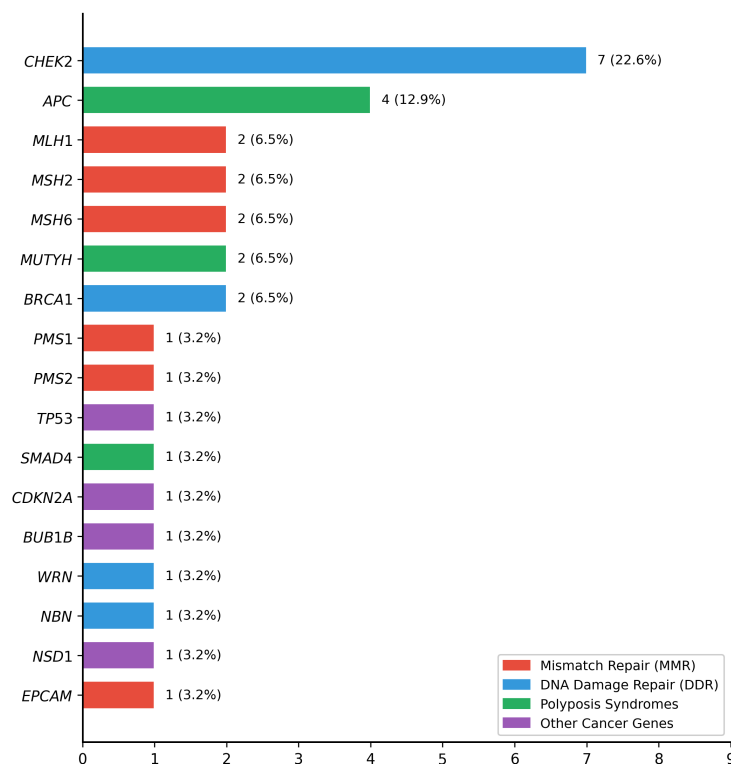


Рисунок 18 – Редкие патогенные мутации (31), ассоциированные с КРР и другими видами рака, выявленные у 30 пациентов из 155

Большинство ПВ были обнаружены в единичных случаях. Три патогенные мутации были обнаружены у нескольких пациентов: миссенс-вариант с.470T>C (n=5) и сдвиг рамки считывания с.1100del (n=3) в гене *CHEK2*, а также сдвиг рамки считывания с.4068_4071dupGATT (n=2) в гене *MSH6*. Патогенные мутации обнаружены в генах, относящихся к 3 группам: 1) гены, ассоциированные с полипозными синдромами, 2) гены системы MMR и 3) гены, связанные с реакцией на повреждение ДНК (DNA Damage Response, DDR) (рис 19).



Рисунок 19 – Группы генов, в которых были обнаружены патогенные герминальные мутации

Примечание – частота гена n_g ; относительная частота $\hat{p}_g = \frac{n_g}{\sum_g n_g}$; угол сектора пирога: $\theta_k = 360^\circ \cdot \hat{p}_k$.

Патогенные мутации в генах, ассоциированных с полипозными синдромами – *APC* и *MUTH* характеризуются разнообразием молекулярных и функциональных эффектов.

В частности, в гене *APC* обнаружены ПВ, затрагивающие функционально важные последовательности (мотивы) соответствующего белка: 15-аминокислотные повторы, основной домен белка APC, неупорядоченную область белка APC, повторяющиеся домены, включая armadillo-подобный домен и 15- и 20-аминокислотные повторы, N-терминальную область суперспирали APC, armadillo-повтор – специфический белковый мотив длиной 40–42 аминокислотных остатков, armadillo-ассоциированный регион, домен связывания с белком EB-1 – специализированным адаптером, который управляет динамикой микротрубочек и специфические аминокислотные последовательности SAMP (серин-аланин-метионин-пролин), критически важные для функционирования опухолевой супрессии.

В гене *MUTH* обнаружены ПВ, затрагивающие следующие домены: HhH (Helix-hairpin-Helix) – компактный белковый структурный мотив из 20 аминокислот, предназначенный для связывания с ДНК, домен GPD – петлю, богатую аминокислотами глицином и пролином, за которой следует консервативный остаток аспарагиновой кислоты, влияющий на гликозилазную активность белка MUTH; и NUDIX-домен, участвующий в предотвращении мутаций путем гидролиза поврежденных нуклеотидов, регуляции метаболизма и процессинге мРНК (рисунок 20).

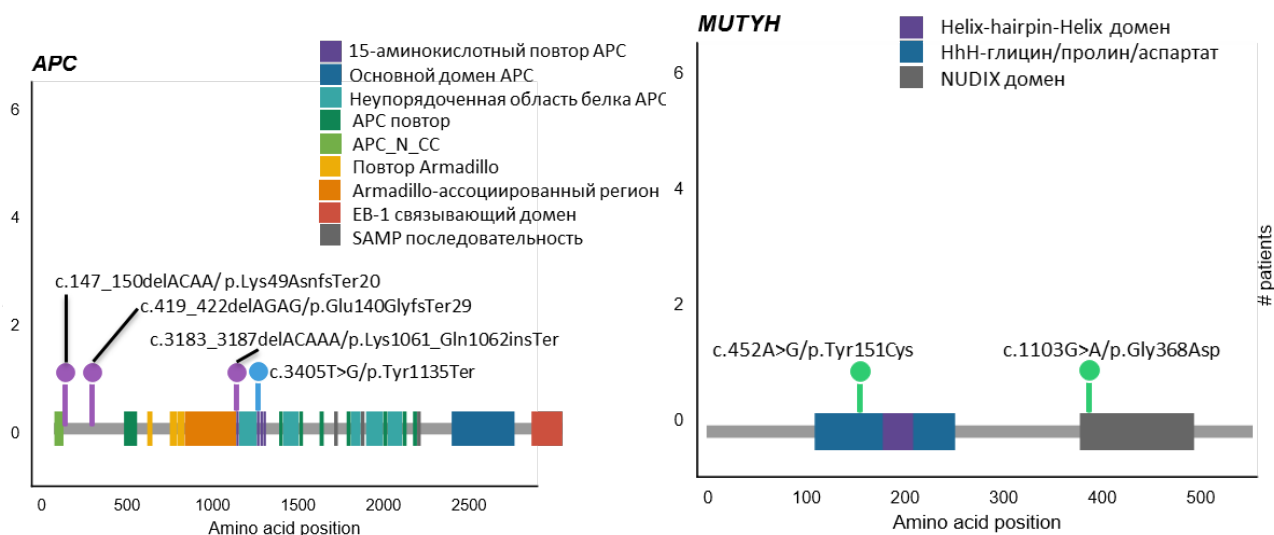


Рисунок 20 – Локализация молекулярных изменений, обусловленных патогенными герминальными вариантами в генах *APC* и *MUTYH*, обнаруженных в исследуемой группе пациентов

Примечания

1 Цветные полосы представляют функциональные домены белка, указанные в легенде рисунка. Типы мутаций обозначены цветом: сдвиг рамки считывания (фиолетовый), миссенс (зеленый), нонсенс (синий), варианты в акцепторном сайте сплайсинга (желтый), варианты в донорном сайте сплайсинга (красный);

2 Варианты аннотированы с использованием номенклатуры HGVS, изменения представлены на нуклеотидном и на белковом уровне;

3 На оси X указано положение аминокислоты в последовательности соответствующего белка

Патогенные мутации в генах, ассоциированных с синдромом Линча – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* обнаружены в доменах, связанных с различными звеньями системы репарации ДНК.

В гене *MLH1* ПВ обнаружены: в консервативном белковом домене GHKL, в котором происходит связывание и гидролиз АТФ, и С-концевом домене белка *MLH1*, который является важным фактором, необходимым для взаимодействия с другими белками репарации (*MSH2*, *MSH3*, *MSH6*) и поддержания стабильности генома.

Патогенные варианты в генах *MSH2*, *MSH6* обнаружены в доменах суперсемейства MutS (I, II, III, IV, V), являющихся ключевыми элементами системы MMR, а также в PWWP-домене (в гене *MSH6*), которые распознают специфические эпигенетические метки на хроматине, и обладают способностью одновременно связываться с ДНК и с метилированными лизинами гистонов (рисунок 21).

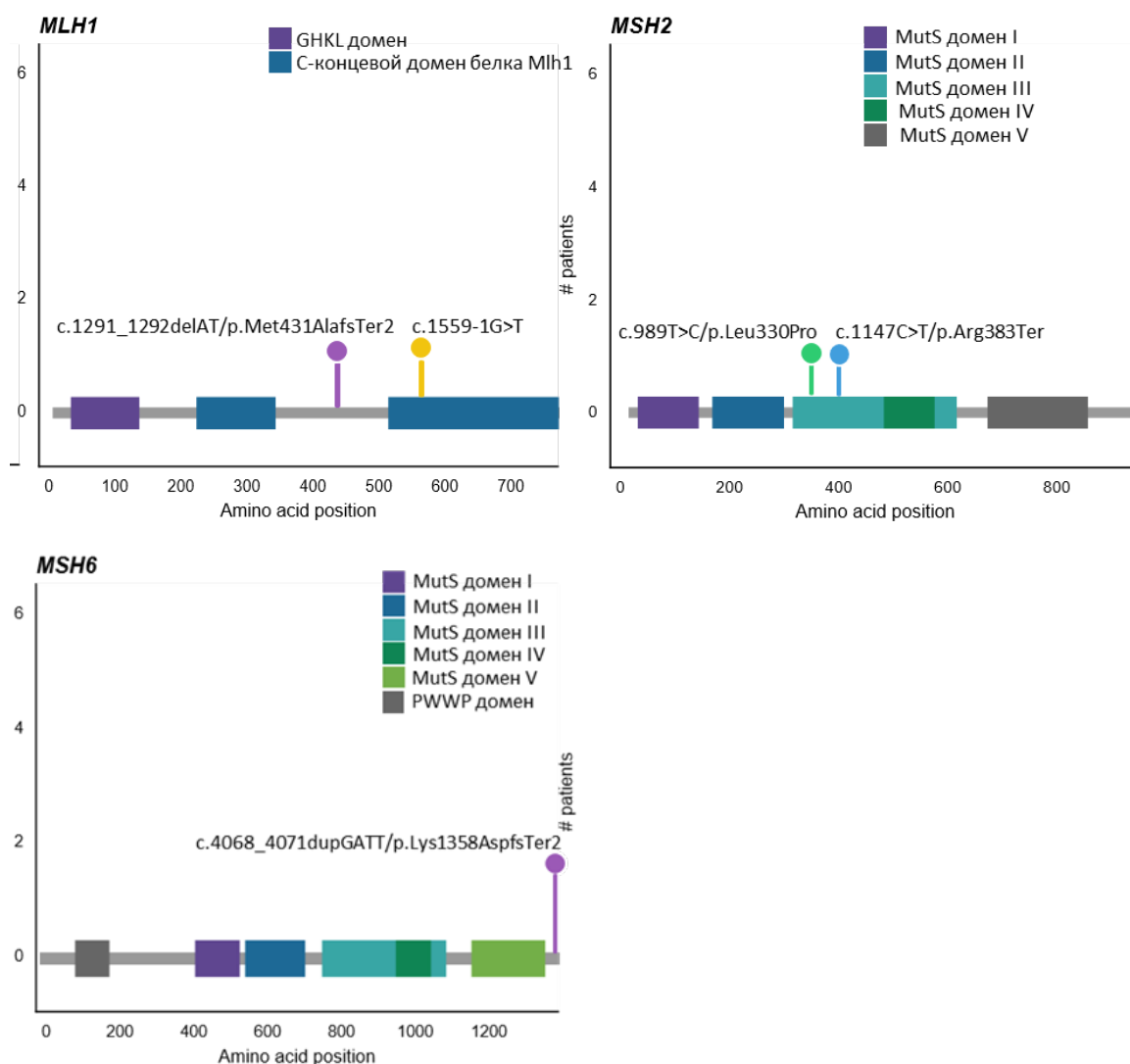


Рисунок 21 – Локализация молекулярных изменений, обусловленных патогенными герминальными вариантами в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, обнаруженных в исследуемой группе пациентов

Примечания

1 Цветные полосы представляют функциональные домены белка, указанные в легенде рисунка. Типы мутаций обозначены цветом: сдвиг рамки считывания (фиолетовый), миссенс (зеленый), нонсенс (синий), варианты в акцепторном сайте сплайсинга (желтый), варианты в донорном сайте сплайсинга (красный);

2 Варианты аннотированы с использованием номенклатуры HGVS, изменения представлены на нуклеотидном и на белковом уровне;

3 На оси X указано положение аминокислоты в последовательности соответствующего белка

Гены, объединенные в группу DDR, кодируют белки, которые участвуют в обнаружении повреждений ДНК, передаче сигналов о них и последующей репарации или запуске апоптоза. Некоторые из этих генов ранее не ассоциировались с КРР, однако в последнее время гены *CHEK2* и *BRCA1*, на основании результатов NGS рассматриваются как гены с высокой/умеренной пенетрантностью, мутации в которых вносят вклад в этиологию семейного и спорадического КРР [138].

В гене *CHEK2* ПВ обнаружены в Forkhead-ассоциированном домене – функционально важном белковом модуле, функцией которого является распознавание и связывание остатков фосфотreonина и участие в межбелковых взаимодействиях, зависящих от фосфорилирования: контроле клеточного цикла и репликации, репарации ДНК, регуляции транскрипции, молекулярном транспорте и метаболизме. Еще один важный участок *CHEK2*, в котором обнаружены ПВ – это протеинкиназный (каталитический) домен, ключевая функциональная часть белка CHEK2, который является серин-треониновой киназой и супрессором опухолевого роста. Данный фактор катализирует перенос фосфатной группы с АТФ на белки-субстраты (p53, BRCA1, CDC25), что приводит к аресту клеточного цикла, а также инициирует репарацию или апоптоз в ответ на повреждения ДНК.

В гене *BRCA1*, ассоциированном с *HBOC*-синдромом (синдром наследственного РМЖ и РЯ, hereditary breast and ovarian cancer syndrome), были выявлены ПВ в функционально важных участках, оказывающие влияние на функцию белка. BRCT-домен (С-концевой домен белка BRCA1) – белковый модуль, критически важный для поддержания стабильности генома, ключевыми функциями которого являются связывание фосфопротеинов, репарация ДНК и участие в межбелковых взаимодействиях. Другой участок *BRCA1*, вовлеченный в канцерогенез КРР – RING-finger домен, N-концевой структурный мотив, который работает как E3-убиквитинлигаза, связываясь с белком BARD1 для репарации ДНК. Кроме этого, его функциями являются взаимодействие белка BRCA1 с BAP1 и ключевая роль в устранении двухцепочечных разрывов ДНК (рисунок 22).

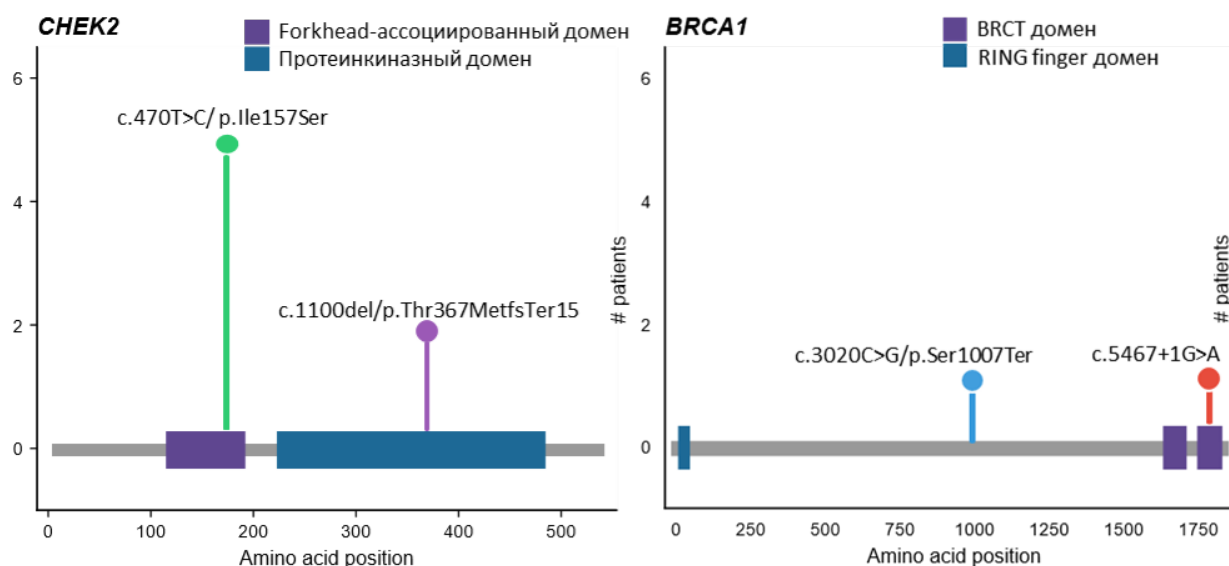


Рисунок 22 – Локализация молекулярных изменений, обусловленных патогенными герминальными вариантами в генах *CHEK2* и *BRCA1*, обнаруженных в исследуемой группе пациентов

Примечания

1 Цветные полосы представляют функциональные домены белка, указанные в легенде рисунка. Типы мутаций обозначены цветом: сдвиг рамки считывания (фиолетовый), миссенс

(зеленый), нонсенс (синий), варианты в акцепторном сайте сплайсинга (желтый), варианты в донорном сайте сплайсинга (красный);

2 Варианты аннотированы с использованием номенклатуры HGVS, изменения представлены на нуклеотидном и на белковом уровне;

3 На оси X указано положение аминокислоты в последовательности соответствующего белка

Среди носителей патогенных мутаций преобладали пациенты, относящиеся к возрастной подгруппе 18-44 лет (n=16; 53.3%) (рисунок 23). Среди носителей редких ПВ, у которых анамнестически выявлена агрегация случаев рака в семейном анамнезе, выделена подгруппа пациентов с высоким риском наследственных опухолевых синдромов (n=8; 7 женщин, 1 мужчина). У родственников первой степени родства этих пациентов в анамнезе выявлен КРР/опухоли, ассоциированные с синдромом Линча (рак молочной железы, рак эндометрия и рак желудка). Средний возраст пациентов в данной подгруппе составил 46.3 лет. Патогенные варианты у этих пациентов были обнаружены в генах с высокой пенетрантностью, ассоциированных с семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча: *APC* (с.3405T>G и с.3183_3187delACAAA), *MLH1* (с.1291_1292delAT и с.1559-1G>T), *MSH2* (с.1147C>T), *MSH6* (с.4068_4071dupGATT), *CHECK2* (с.470T>C) и *NSD1* (с.5622+2T>G) (таблица 4).

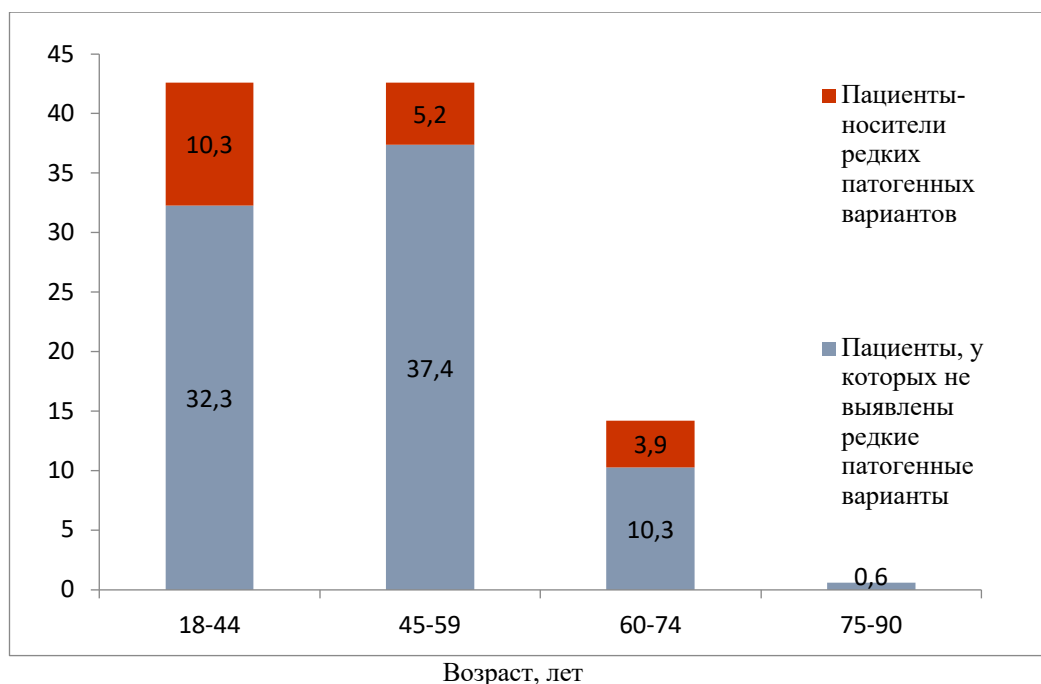


Рисунок 23 – Доля носителей (%) редких патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР в возрастных подгруппах пациентов

Из 31 обнаруженной редкой патогенной мутации 6 оказались новыми – в генах *APC* с.3405T>G и с.419_422delAGAG, *MLH1* с.1291_1292delAT, *PMS1* с.1258del, *EPCAM* с.184+1G>A и *NBN* с.877delA. Ранее эти ПВ не были описаны

в литературе и не были индексированы в геномных базах данных (ClinVar, LOVD) (таблица 4).

Индивидуальное биоинформационное исследование ПВ у пациентов, позволило провести сегрегационный анализ с целью установления возможной этиологической роли мутаций в возникновении семейных случаев КРР в исследуемой когорте. У пациентки (58 лет) с раком ректосигмоидного отдела толстой кишки и отягощенным семейным анамнезом был обнаружен миссенс вариант в гене *APC* (мутации в котором являются этиологическим фактором семейного аденоматозного полипоза) с.3405T>G. В семейном анамнезе этой пациентки выявлен КРР (у матери) и РМЖ (у старшей сестры). При колоноскопии у сына этой пациентки, у которого был обнаружен аналогичный патогенный вариант, выявлен аттенуированный полипоз (таблица 6). Другой патогенный вариант с.419_422delAGAG (сдвиг рамки считывания) в гене *APC* был обнаружен у пациентки (32 лет), у которой в семейном анамнезе не было выявлено случаев рака. Однако ввиду высокой информативности данного ПВ, как этиологического фактора полипоза и раннего возникновения КРР, перспективен его поиск (генетический скрининг) среди кровных родственников носителя.

Новый патогенный вариант в гене *MLH1* (мутации в котором являются этиологическим фактором синдрома Линча) с.1291_1292delAT был обнаружен у пациентки (46 лет) с семейным раком поперечно-ободочной кишки (у отца пациентки – рак прямой кишки, у старшего брата – рак двенадцатиперстной кишки, у младшего брата – рак поперечно-ободочной кишки).

Новые патогенные мутации (сдвиг рамки считывания в генах *PMS1* с.1258delC, *NBN* с.877delA и вариант в донорном сайте сплайсинга гена *EPCAM* с.184+1G>A) были обнаружены у 3 пациентов казахской национальности со спорадическим раком прямой кишки в возрастной подгруппе 18-44 лет.

Таблица 4 – Характеристика 31 редкой патогенной мутации, выявленной у 30 пациентов с КРР.

№	Код	Диагноз/ возраст/пол	Национальность	Семейный анамнез	Ген	Тип мутации	Последовательность в БД SNP	Последовательность и в HGVS [*] / HGVS _{Sp}	Популяционная частота			
									1000 G	gnomAD	ExAC	TOPMed
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	CRC-P07	Рак сигмовидной кишки/39/Ж	Рус.		<i>CHEK2</i>	Сдвиг рамки	rs555607708	c.1100del/ p.Thr367MetfsTer15	0.00100	0.00181	0.00182	0.00100
2	CRC-P12	Рак прямой кишки/41/ Ж	Каз.		<i>PMS1</i>	Сдвиг рамки новая		c.1258delC/ p.His420IlefsTer22	–	–	–	–
3	CRC-P13	Рак ректосигмоидного отдела /33/ Ж	Рус.		<i>CHEK2</i>	Миссенс	rs17879961	c.470T>C/ p.Ile157Ser	0.00100	0.00434	0.00410	0.00136
4	CRC-P14	Рак ректосигмоидного отдела /62/М	Рус.		<i>MUTYH</i>	Миссенс	rs36053993	c.1103G>A/ p.Gly368Asp	0.00240	0.00341	0.00280	0.00371
5	CRC-P24	Рак ректосигмоидного отдела /58/ Ж	Каз.	Мать: КРР. Сестра: РМЖ	<i>APC</i>	Нонсенс новая	rs17879961	c.3405T>G/ p.Tyr1135Ter	0.00100	–	0.00410	–
6	CRC-P32	Рак прямой кишки /41/ Ж	Рус.	Мать: РМЖ	<i>CHEK2</i>	Миссенс	rs17879961	c.470T>C/ p.Ile157Ser	0.00100	0.00434	0.00410	0.00136
7	CRC-P36	Рак прямой кишки /65/ Ж	Каз.		<i>BUB1B</i>	Миссенс	rs28989182	c.2441G>A/ p.Arg814His	–	0.00001	–	0.00001

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
8	CRC-P43	Рак прямой кишки /62/ Ж	Рус.		<i>MUTYH</i>	Миссенс	rs34612342	c.452A>G/ p.Tyr151Cys	0.00020	0.00168	0.00162	0.00135
9	CRC-P45	Рак сигмовидной кишки /32/ Ж	Каз.		<i>APC</i>	Сдвиг рамки новая	—	c.419_422delAGAG /p.Glu140GlyfsTer29	—	—	—	—
10	CRC-P46	Рак поперечно-ободочной кишки/46/ Ж	Каз.	Отец: РПК. Старший брат: рак ДПК. Младший брат: рак поперечн. обод. кишки	<i>MLH1</i>	Сдвиг рамки новая	—	c.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2	—	—	—	—
11	CRC-P52	Рак сигмовидной кишки/25/М	Каз.		<i>TP53</i>	Миссенс	rs28934576	c.818G>A/p.Arg273His	0.0002	—	—	0.000004
12	CRC-P-57	Рак прямой кишки/43/ Ж	Каз.	Отец: опухоль головного мозга. Мать: РЭ (РЯ?)	<i>BRCA1</i>	Донорный сайт сплайсинга	rs80358145	c.5530+1G>A	—	0.000007	—	—

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
13	CRC-P61	Рак восходящего отдела/53/ Ж	Уйг.	Сестра: рак ободочно й кишки	<i>MLH1</i>	Акцепторный сайт сплайсинга	rs267607837	c.1559-1G>T	—	—	—	—
14	CRC-P63	ПМСП: рак ректосигмоидного отдела; РЯ/46/ Ж	Каз.		<i>CDKN2A</i>	Нонсенс	rs121913384	c.262G>T/ p.Glu88Ter	—	—	—	—
15	CRC-P65	Рак прямой кишки/39/ Ж	Каз.		<i>EPCAM</i>	Донорный сайт сплайсинга новая	rs866758817	c.184+1G>A	—	—	—	—
16	CRC-P68	ПМСП: рак ректосигмоидного отдела; рак почки/64/ Ж	Рус.	Дед (о): рак легкого	<i>WRN</i>	Донорный сайт сплайсинга	rs1563376793	c.3233+1G>C	—	—	—	—
17	CRC-P70	Рак прямой кишки/39/ Ж	Укр.	Мать: РЭ	<i>MSH2</i>	Нонсенс	rs63749849	c.1147C>T / p.Arg383Ter	—	—	—	—
					<i>CHEK2</i>	Сдвиг рамки	rs555607708	c.1100del/ p.Thr367MetfsTer15	0.00100	0.00181	0.00182	0.00100
18	CRC-P73	Рак нисходящего отдела/48/ Ж	Уйг.		<i>SMAD4</i>	Миссенс	rs377767347	c.1082G>A/ p.Arg361His	—	—	—	—
19	CRC-P76	ПМСП: рак яичника; рак прямой кишки/62/ Ж	Каз.		<i>MSH6</i>	Сдвиг рамки	rs55740729	c.4068_4071dupGATT/p.Lys1358Aspfs Ter2	—	—	—	—

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
20	CRC -P78	Рак сигмовидной кишки/37/М	Бел.	Мать: РПК	<i>APC</i>	Сдвиг рамки	rs58777935 2	c.3183_3187delACA AA/ p.Lys1061_Gln1062i nsTer	—	—	—	—
21	CRC -P95	Рак прямой кишки/55/Ж	Каз.	Отец: РЖ. Брат: рак щитовидн ой железы	<i>MSH6</i>	Сдвиг рамки	rs55740729	c.4068_4071dupGA TT/p.Lys1358Aspfs Ter2	—	—	0.23	—
22	CRC - P10 2	Рак сигмовидной кишки /65/М	Рус.		<i>APC</i>	Сдвиг рамки	rs58778169 4	c.147_150delACAA/ p.Lys49AsnfsTer20	—	—	—	—
23	CRC - P11 5	Рак прямой кишки /40/ Ж	Рус.	Бабушка (о): РЭ. Тетя (о): РПК	<i>NSD1</i>	Донорн ый сайт сплайси нга	—	c.5622+2T>G	—	—	—	—
24	CRC 643	Рак слепой кишки/32/М	Каз.	Бабушка (о): РЖ. Дядя (о): лейкоз	<i>BRCA1</i>	Нонсенс	rs80357168	c.3020C>G/p.Ser100 7Ter	—	—	—	—
25	CRC 657	Рак ректосигмоидн ого отдела /41/ Ж	Рус.		<i>CHEK2</i>	Миссенс	rs17879961	c.470T>C/p.Ile157S er	0.001 00	0.00434	0.004 10	0.00136
26	CRC 664	Рак слепой кишки/43/М	Каз.		<i>PMS2</i>	Нонсенс	rs26760816 9	c.1738A>T/p.Lys58 0Ter	—	—	—	—

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
27	CRC 665	Рак прямой кишки /47/ Ж	Рус.		<i>CHEK2</i>	Миссенс	rs17879961	c.470T>C/p.Ile157Ser	0.001 00	0.00434	0.004 10	0.00136
28	CRC 674	Рак прямой кишки /41/ Ж	Каз.		<i>NBN</i>	Сдвиг рамки новая	rs18114508 28	c.877delA/p.Ile293Ter	–	–	–	–
29	CRC 688	Рак сигмовидной кишки/36/ Ж	Каз.		<i>MSH2</i>	Миссенс	rs63750630	c.989T>C/p.Leu330Pro	–	–	–	–
30	CRC 453	Рак сигмовидной кишки /50/ Ж	Рус.		<i>CHEK2</i>	Миссенс	rs17879961	c.470T>C/p.Ile157Ser	0.001 00	0.00434	0.004 10	0.00136

Примечания:

1 М. – мужчина, Ж – женщина, Рус. – русский/русская, Каз. – казах/казашка, Уйг. – уйгур/уйгурка, Укр. – украинец/украинка, Бел. – белорус/белоруска;

2 (о) – отцовский/отцовская;

3 РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичника, РЭ – рак эндометрия, РПК – рак прямой кишки, рак ДПК – рак двенадцатиперстной кишки, РЖ – рак желудка;

4 В анализе использовались следующие транскрипты: *APC* NM_000038.5; *ATM* NM_000051.4; *BUB1B* NM_001211.6; *BRCA1* NM_007294.4; *CDKN2A* NM_000077.5; *CHEK2* NM_007194.4; *EPCAM* NM_002354.2; *MLH1* NM_000249.4; *MSH2* NM_000251.3; *MSH6* NM_000179.2; *MUTYH* NM_001048174.2; *NBN* NM_002485.5; *NSD1* NM_022455.4; *PMS1* NM_000534.5; *PMS2* NM_000535.7; *SMAD4* NM_005359.6; *TP53* NM_000546.6; *WRN* NM_000553.6

3.3 Молекулярно-генетическая характеристика родственников пациентов

В исследование были включены 92 условно здоровых родственника первой, второй, третьей степени родства. Средний возраст условно здоровых родственников составил 31.7 ± 1.3 лет. В группе условно здоровых родственников лиц мужского пола было 45 (48.91%), лиц женского пола – 47 (51.09%). Предварительно клинически и анамнестически у родственников был исключен КРР и другие ЗН.

Таргетное секвенирование ДНК было проведено с использованием того же протокола, который использовался для анализа ДНК пациентов. 22 патогенных генетических варианта были выявлены у 21 из 92 родственников (22.8%). Профили мутаций у условно здоровых родственников обнаружили соответствие с вариантами, выявленными у пациентов с КРР, как по мутированным генам, так и по специфическим последовательностям ДНК (таблица 5).

У 26 условно здоровых родственников не были обнаружены патогенные варианты, выявленные у родственных им пациентов с КРР. В одном случае у пациента с раком прямой кишки (39 лет) с отягощённым семейным анамнезом (у сестры – РМЖ) патогенные варианты не были обнаружены, тогда как у его матери (65 лет) был обнаружен патогенный вариант c.1229delC в гене *CHEK2*.

Таблица 5 – Пациенты с редкими патогенными мутациями и их родственники, у которых обнаружены патогенные мутации

	Код пациента	Пол/национальность/возраст	Диагноз	Семейный анамнез	Последовательность и в HGVSc*/HGVSp/тип мутации	Код родственника	Пол/национальность/возраст	Степень родства с пациентом	Последовательности в HGVSc*/HGVSp/тип мутации
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	CRC-P-07	Жен./Рус./39	Рак сигмовидной кишки		<i>CHEK2</i> с.1100delC/p.Thr367MetfsTer15 / сдвиг рамки	CRC-R-01	Жен./Рус./61	Мать/1	<i>CHEK2</i> с.1100delC/p.Thr367MetfsTer15 / сдвиг рамки
						CRC-R-76	Жен./Рус./33	Сестра/1	
2	CRC-P-12	Жен./Каз./41	Рак прямой кишки		<i>PMS1</i> с.1258delC/p.His420IlefsTer22 / сдвиг рамки новая	CRC-R-02	Жен./Каз./45	Сестра/1	<i>PMS1</i> с.1258delC/p.His420IlefsTer22 / сдвиг рамки новая
3	CRC-P-24	Жен./Каз./58	Рак ректосигмоидного отдела	Мать: ПОК. Старшая сестра: РМЖ	<i>APC</i> с.3405T>G/p.Tyr1135Ter/нонсенс	CRC-R-06	Муж./Каз./32	Сын/1	<i>APC</i> с.3405T>G/p.Tyr1135Ter/нонсенс
						CRC-R-77	Жен./Каз./10	Внучка/2	
4	CRC-P-43	Жен./Рус./62	Рак прямой кишки		<i>MUTYH</i> с.452A>G/p.Tyr151Cys/missense	CRC-R-07	Жен./Рус./34	Дочь/1	

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	CRC-P-46	Жен. /Каз./46	Рак поперечно-ободочной кишки	Отец: РПК. Старший брат: рак ДПК. Младший брат: рак поперечно-ободочной кишки	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2/ сайт сплайсинга новая	CRC-R-10	Жен. /Каз./48	Сестра /1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая
						CRC-R-11	Муж./Каз./18	Сын /1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая
						CRC-R-12	Жен. /Каз./24	Дочь/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая
						CRC-R-13	Жен. /Каз./27	Дочь/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT/ p.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5						CRC-R-14	Муж./Каз./22	Племянник /3	<i>MLH1</i> с.1291_1292del AT/ р.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая
						CRC-R-15	Муж./Каз./20	Племянник /3	<i>MLH1</i> с.1291_1292del AT/ р.Met431AlafsTer2 / сайт сплайсинга новая
						CRC-R-16	Жен. /Каз./15	Племянница /3	
6	CRC-P-52	Муж./Каз. /25	Рак сигмовидной кишки		<i>TP53</i> с.818G>A/р.Arg273 His / миссенс	CRC-R-83	Жен. /Каз./22	Двоюродная сестра/3	<i>MSH6</i> с.4068_4071dup GATT / р.Lys1358delins AspTer / сдвиг рамки
7	CRC-P-57	Жен. /Каз./43	Рак анального канала		<i>BRCA1</i> с.5530+1G>A / донорный сайт сплайсинга	CRC-R-08	Муж./Каз./25	Сын/1	
						CRC-R-09	Муж./Каз./26	Сын/1	<i>BRCA1</i> с.5530+1G>A / донорный сайт сплайсинга

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	CRC-P-61	Жен./Уйг./54	Рак восходящего отдела	Сестра: РОК	<i>MLH1</i> с.1559-1G>T / акцепторный сайт сплайсинга	CRC-R-91	Муж./Уйг./3	Племянник /3 (мать: РОК)	
						CRC-R-92	Жен./Уйг./40	Племянница /3 (мать: РОК)	
						CRC-R-93	Муж./Уйг./41	Племянник /3 (мать: РОК)	
						CRC-R-94	Жен./Уйг./63	Двоюродная сестра/3 (Двоюродная сестра: РОК)	
9	CRC-P-68	Жен./Рус./64	ПМСР: рак ректосигмоидного отдела, рак почки	Дед (о): рак легкого	<i>WRN</i> с.3233+1G>C / донорный сайт сплайсинга	CRC-R-50	Муж./Нем./18	Правнук/2	
						CRC-R-51	Муж./Нем./43	Сын/1 (полипы)	<i>WRN</i> с.3233+1G>C / донорный сайт сплайсинга
						CRC-R-52	Муж./Нем./66	Муж (полипы)	
10	CRC-P-65	Жен./Каз./39	Рак прямой кишки		<i>EPCAM</i> с.184+1G>A / донорный сайт сплайсинга	CRC-R-56	Жен./Каз./13	Дочь/1	
						CRC-R-57	Муж./Каз./21	Сын /1	<i>MSH6</i> с.4068_4071dup

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
									GATT / p.Lys1358delins AspTer / сдвиг рамки
11	CRC-P-70	Жен./Укр. / 39	Рак прямой кишки	Мать: РЭ	<i>MSH2</i> с.1147C>T / p.Arg383Ter / нонсенс <i>CHEK2</i> с.1100del/ p.Thr367MetfsTer15 / сдвиг рамки	CRC-R-27	Муж./Рус./15	Сын /1	<i>MSH2</i> с.1147C>T / p.Arg383Ter / нонсенс <i>CHEK2</i> с.1100del/ p.Thr367MetfsT er15 / сдвиг рамки
12	CRC-P-73	Жен./Уйг. /48	Рак нисходящего отдела		<i>SMAD4</i> с.1082G>A/ p.Arg361His / миссенс	CRC-R-87	Жен./Уйг./17	Дочь/1	
13	CRC-P-76	Жен. /Каз./62	ПММР: рак яичника, рак прямой кишки		<i>MSH6</i> с.4068_4071dupGA TT / p.Lys1358delinsAsp Ter / сдвиг рамки	CRC-R-33	Жен. /Каз./22	Внучка /2	
						CRC-R-34	Жен. /Каз./43	Дочь /1	
14	CRC-P-78	Муж./Бел. /37	Рак сигмовидной кишки	Мать: РПК	<i>APC</i> с.3183_3187delACA AA/ p.Lys1061_Gln1062i ns Ter / сдвиг рамки	CRC-R-20	Муж./Бел./14	Племянник /3	<i>APC</i> с.3183_3187del ACAAA/ p.Lys1061_Gln1 062insTer / сдвиг рамки

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
						CRC-R-22	Жен./Бел./10	Дочь /1	
						CRC-R-23	Муж./Бел./13	Племянник /3	
						CRC-R-24	Муж./Бел./3	Сын /1	
						CRC-R-25	Жен./Бел./5	Дочь /1	
						CRC-R-35	Муж./Бел./10	Племянник /3	
						CRC-R-36	Жен./Бел./10	Племянница /3	
15	CRC-P-102	Муж./Рус./65	Рак сигмовидной кишки		<i>APC</i> с.147_150delACAA/ p.Lys49AsnfsTer20 / сдвиг рамки	CRC-R-44	Муж./Рус./44	Сын /1	<i>APC</i> с.147_150delACAA/ p.Lys49AsnfsTer20 / сдвиг рамки
16	CRC-P-87	Жен./Рус./49	Рак прямой кишки	Дядя (о): РОК		CRC-R-70	Жен./Рус./25	Дочь /1	<i>CHEK2</i> с.470T>C
						CRC-R-71	Муж./Рус./45	Двоюродный брат/3	<i>CHEK2</i> с.470T>C
						CRC-R-72	Жен./Рус./42	Сестра/1	
						CRC-R-73	Муж./Рус./75	Отец /1	
17	CRC-P-95	Жен./Каз./55	Рак прямой кишки	Отец: РЖ. Брат: рак щитовидной железы	<i>MSH6</i> с.4068_4071dupGATT /	CRC-R-58	Жен./Каз./17	Племянница /3	
						CRC-R-59	Жен./Каз./59	Сестра /1	

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
					p.Lys1358delinsAsp Ter / сдвиг рамки				
18	CRC-P-104	Муж./Каз./39	Рак слепой кишки	Сестра: РМЖ		CRC-R-65	Муж./Каз./31	Двоюродный брат /3	
						CRC-R-66	Жен./Каз./65	Мать/1	<i>CHEK2</i> с.1100delC/ p.Thr367MetfsTer15 / сдвиг рамки
						CRC-R-68	Муж./Каз./3	Сын /1	
19	CRC-P115	Жен./Рус./40	ПММР: рак молочной железы, рак прямой кишки (1), рак прямой кишки (2)	Прабабушка (о): РЭ. Тетя (о): РПК	<i>NSD1</i> с.5622+2T>G донорный сайт сплайсинга	CRC-R-107	Муж./Рус./14	Сын /1	<i>MUTYH</i> с.650G>A (p.Arg217His) миссенс
						CRC-R-108	Муж./Рус./10	Сын /1	<i>MUTYH</i> : с.650G>A (p.Arg217His) миссенс

Примечания

1 Муж. – мужчина, Жен. – женщина, Рус. – русский/русская, Каз. – казах/казашка, Уйг. – уйгур/уйгурка, Укр. – украинец/украинка, Бел. – белорус/белоруска;

2 (о) – отцовский/отцовская;

3 РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичника, РЭ – рак эндометрия, РПК – рак прямой кишки, рак ДПК – рак двенадцатиперстной кишки, РЖ – рак желудка;

4 В анализе использовались следующие транскрипты: *APC* NM_000038.5; *BRCA1* NM_007294.4; *CHEK2* NM_007194.4; *EPCAM* NM_002354.3; *MLH1* NM_000249.4; *MSH2* NM_000251.3; *MSH6* NM_000179.3; *MUTYH* NM_001048174.2; *NSD1* NM_022455.4; *PMS1* NM_000534.5; *SMAD4* NM_005359.6; *TP53* NM_000546.6; *WRN* NM_000553.6

3.4 Результаты колоноскопии родственников пациентов

Родственникам пациентов, у которых были выявлены патогенные мутации, была проведена диагностическая колоноскопия с целью оценки состояния толстой кишки и обнаружения в ней патологических изменений. У 4 условно здоровых родственников, не достигших 18 лет, обследование было отложено. Из 17 условно здоровых родственников у 8 носителей патогенных генетических вариантов не были обнаружены патологические изменения в толстой кишке.

У 9 (42.8%) условно здоровых родственников-носителей патогенных генетических вариантов (в генах *APC*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *CHEK2*, *WRN*) были обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке. У 33.3% родственников-носителей патогенных генетических вариантов обнаружены единичные и множественные полипы с разной степенью дисплазии эпителия. У 2 родственников-носителей патогенных мутаций (9.5%) были обнаружены ранние формы рака толстой кишки (таблица 6, рисунок 24).

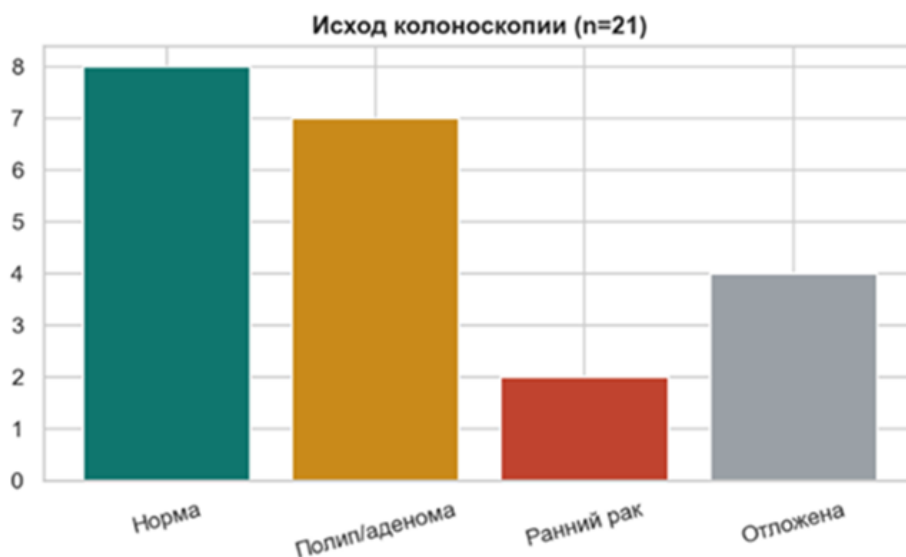


Рисунок 24 – Результаты колоноскопии родственников пациентов

У женщины 45 лет с патогенным вариантом в гене *PMS1* с.1258delC (сдвиг рамки считывания, новая) (у сестры – РПК) при колоноскопии обнаружено полиповидное образование сигмовидной кишки с инфильтрацией окружающих тканей, гистологически – карцинома *in situ* сигмовидной кишки.

У мужчины 45 лет с патогенным вариантом в гене *CHEK2* с.470T>C (миссенс) (у двоюродного брата – РПК) при колоноскопии обнаружено язвенно-инфильтративное образование сигмовидной кишки, гистологически – карцинома *in situ* сигмовидной кишки.

У других обследованных родственников выявлены одиночные и множественные полипы с различной степенью дисплазии эпителия.

У мужчины 32 лет с патогенным вариантом в гене *APC* с.3405T>G (нонсенс) (у отца – рак ректосигмоидного отдела) были обнаружена

множественные полипы в левой половине ободочной кишки (тубулярные аденомы с дисплазией эпителия low/high grade).

У женщины 48 лет с патогенным вариантом в гене *MLH1* с.1291_1292delAT (сайт сплайсинга, новая) (у сестры – рак поперечно-ободочной кишки) был обнаружен солитарный полип поперечно-ободочной кишки, гистологически – гиперпластический полип. У дочери этой же пациентки, 27 лет, был выявлен идентичный ПВ в гене *MLH1*, при колоноскопии – солитарный полип ректосигмоидного отдела, гистологически – тубулярная аденома с дисплазией эпителия high grade.

У женщины 22 лет с патогенным вариантом в гене *MSH6* с.4068_4071dupGATT (сдвиг рамки считывания) (у двоюродного брата 25 лет – рак сигмовидной кишки) при колоноскопии обнаружен солитарный полип в нисходящем отделе ободочной кишки, гистологически – тубулярная аденома с дисплазией эпителия low grade.

У мужчины 43 лет, носителя патогенной мутации в гене *WRN* с.3233+1G>C (в сайте сплайсинга) (у матери – первично-множественный синхронный рак: рак ректосигмоидного отдела, рак почки) при колоноскопии обнаружены множественные полипы нисходящего отдела ободочной кишки, гистологически – гиперпластические полипы с дисплазией эпителия low grade.

У мужчины 44 лет, носителя патогенной мутации в гене *APC* с.147_150delACAA (сдвиг рамки) (у отца – рак сигмовидной кишки) при колоноскопии выявлены множественные аденоматозные полипы толстой кишки с дисплазией эпителия high grade.

У женщины 65 лет, матери пациента с раком прямой кишки (39 лет) с отягощённым семейным анамнезом (у сестры – РМЖ) у которого не были обнаружены ПВ, был обнаружен патогенный вариант с.1229delC в гене *CHEK2*.

Была отмечена связь частоты патологических изменений с группой генов, в которых обнаружены патогенные генетические варианты: патологические изменения наиболее часто встречались у носителей патогенных мутаций в генах, ассоциированных с полипозами (рисунок 25).

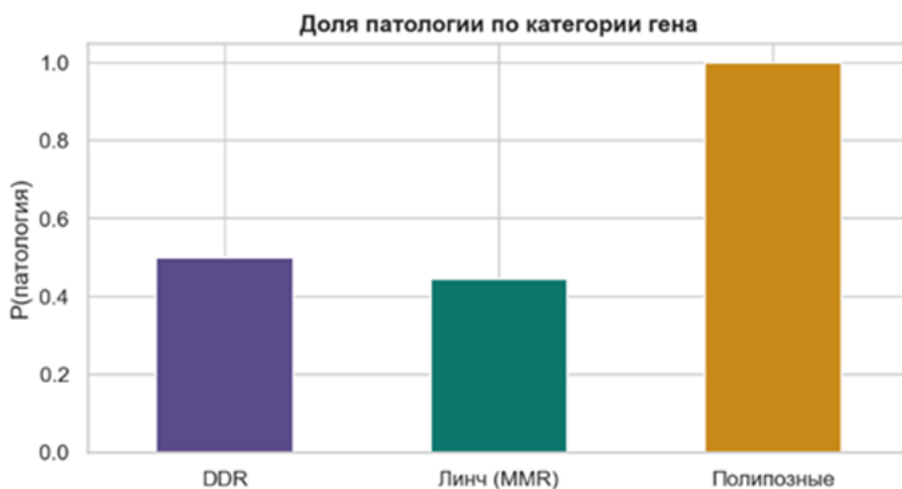


Рисунок 25 – Связь частоты патологических изменений в толстой кишке с группой генов, в которых обнаружены патогенные генетические варианты

Таблица 6 – Результаты колоноскопии условно здоровых родственников, у которых обнаружены патогенные мутации

	Диагноз пациента	Код родственника	Возраст	Кем приходится пациенту	Патогенный вариант: Ген/HGVS/ Молекулярный эффект	Результат колоноскопии	Гистологическое заключение	Тактика
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Рак сигмовидной кишки/39	CRC-R-01	61	Мать/1	<i>CHEK2</i> с.1100delC сдвиг рамки	Без патологии		Наблюдение
2	Рак прямой кишки/41	CRC-R-02	45	Сестра/1	<i>PMS1</i> с.1258delC сдвиг рамки новая	Полиповидное образование сигмовидной кишки с инфильтрацией	Ca in situ	Резекция сигмовидной кишки
3	Рак ректосигмоидного отдела/58	CRC-R-06	32	Сын/1	<i>APC</i> с.3405T>G нонсенс	Полипоз нисходящего отдела ободочной кишки	Тубулярные аденомы с дисплазией эпителия low/high grade	Гемиколэктомия
4	Рак поперечно-ободочной кишки/46	CRC-R-10	48	Сестра/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Солитарный полип поперечно-ободочной кишки	Гиперпластический полип	Эндоскопическая субмукозная резекция
5		CRC-R-11	18	Сын/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Без патологии		Наблюдение

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6		CRC-R-12	24	Дочь/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Без патологии		Наблюдение
7		CRC-R-13	27	Дочь/1	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Солитарный полип ректосигмоидного отдела	Тубулярная аденома с дисплазией эпителия high grade	Эндоскопиче ская субмукозная резекция
8		CRC-R-14	22	Племянник /3	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Без патологии		Наблюдение
9		CRC-R-15	20	Племянник /3	<i>MLH1</i> с.1291_1292delAT сайт сплайсинга новая	Без патологии		Наблюдение
10	Рак сигмовидной кишки/25	CRC-R-83	22	Двоюродна я сестра/3	<i>MSH6</i> с.4068_4071dupG АТТ сдвиг рамки	Солитарный полип прямой кишки	Тубулярная аденома с дисплазией эпителия low grade	Эндоскопиче ская субмукозная резекция
11	Рак анального канала/43	CRC-R-09	26	Сын/1	<i>BRCA1</i> с.5530+1G>A сайт сплайсинга	Без патологии		Наблюдение
12	Рак ректосигмоидного отдела/64	CRC-R-51	43	Сын/1	<i>WRN</i> с.3233+1G>C сайт сплайсинга	Множественные полипы нисходящего	Гиперпластическ ий полип с дисплазией	Эндоскопиче ская субмукозная/

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
						отдела ободочной кишки	эпителия low grade	петлевая резекция
13	Рак прямой кишки/39	CRC-R-57	21	Сын/1	<i>MSH6</i> с.4068_4071dupG АТТ сдвиг рамки	Без патологии		Наблюдение
14	Рак прямой кишки/39	CRC-R-27	15	Сын/1	<i>MSH2</i> с.1147C>T нонсенс <i>CHEK2</i> с.1100del сдвиг рамки	Отложена		Наблюдение
15	Рак сигмовидной кишки/37	CRC-R-20	14	Племянник /3	<i>APC</i> с.3183_3187delAC AAA сдвиг рамки	Отложена		Наблюдение
16	Рак сигмовидной кишки/65	CRC-R-44	44	Сын/1	<i>APC</i> с.147_150delACA А сдвиг рамки	Полипоз левой половины ободочной кишки	Множественные аденоматозные полипы толстой кишки с дисплазией эпителия high grade	Гемиколэктомия
17	Рак прямой кишки/49	CRC-R-70	25	Дочь/1	<i>CHEK2</i> с.470T>C миссенс	Без патологии		Наблюдение
18		CRC-R-71	45	Двоюродный брат/3	<i>CHEK2</i> с.470T>C миссенс	Язвенно-инфильтративное образование сигмовидной кишки	Ca in situ	Резекция сигмовидной кишки

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Рак слепой кишки/39 Нет мутаций	CRC-R-66	65	Мать/1	<i>CHEK2</i> с.1100delC сдвиг рамки	Солитарный полип прямой кишки	Гиперпластический полип	Эндоскопическая субмукозная резекция
20	РМЖ/ рак прямой кишки/40	CRC-R-107	14	Сын/1	<i>MUTYH</i> с.650G>A миссенс	Отложена		Наблюдение
21		CRC-R-108	10	Сын/1	<i>MUTYH</i> с.650G>A миссенс	Отложена		Наблюдение

Также с прогностической целью для разработки алгоритмов была проанализирована связь возраста условно здоровых родственников с вероятностью обнаружения патологических изменений на колоноскопии. При этом, обнаружение полипов возможно в широком диапазоне возрастов (23-50 лет), тогда как ранние формы рака встречались в возрасте 44 года (рисунок 26). Данные результаты позволили вводить параметр возраста в комплексную модель оценки риска и разработать временные сроки проведения колоноскопии у условно-здоровых родственников в зависимости от результатов мультигенного тестирования.

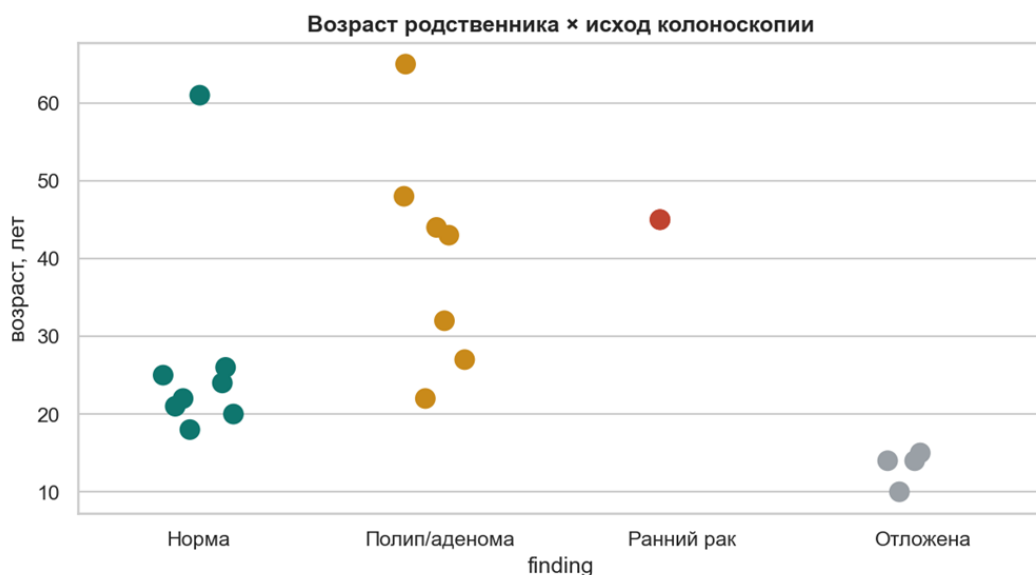


Рисунок 26 – Связь возраста условно здоровых родственников с обнаружением патологических изменений на колоноскопии

Примечание – Точечно-бисериальная корреляция (возраст ↔ патология): $r_{pb} = \frac{M_1 - M_0}{s} \sqrt{p q}$, где M_1, M_0 – средний возраст групп с патологией и без неё, p, q – их доли. Эквивалентно сравнению медиан (критерий Манна–Уитни).

3.5 Результаты комбинированной оценки диагностической значимости уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА у условно здоровых родственников пациентов

Для оценки диагностической значимости сывороточных онкомаркеров в группе лиц с наследственной предрасположенностью к КРР была выделена подгруппа условно здоровых родственников пациентов с КРР 1 степени родства. Для анализа использованы уровни сывороточных опухолевых маркеров – гликопротеинового маркера СА19-9 и белкового маркера – раково-эмбрионального антигена (РЭА). Также была выделена подгруппа пациентов с ранними (0, I, II) стадиями опухолевого процесса для определения чувствительности и специфичности вышеописанных онкомаркеров в качестве независимых инструментов в диагностике раннего КРР у лиц с НОА.

Подгруппа пациентов для оценки диагностической значимости сывороточных онкомаркеров включала 32 пациента с первичным опухолевым процессом без предшествующего лечения. Критериями исключения являлись: III, IV стадии и осложнения опухолевого процесса: кишечная непроходимость, распад опухоли, прикрытая перфорация, абсцедирование. В подгруппе пациентов было 32 человека: 17 женщин (53.13%, возраст 36-65 лет), 15 мужчин (46.87%, возраст 27-69 лет). Средний возраст пациентов в данной подгруппе составил 48 ± 3.2 лет.

Подгруппа родственников включала 38 условно здоровых лиц 1 степени родства с пациентами с КРР, стратифицированная по полу и возрасту. В данную подгруппу были включены 21 женщина (55.26%, возраст 35-65 лет), 17 мужчин (44.74%, возраст 31-66 лет). Средний возраст родственников пациентов в данной подгруппе составил 45 ± 3.3 лет.

В обеих подгруппах исследования содержание сывороточных онкомаркеров СА19-9 было проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА), маркеров РЭА – методом иммунохемилюминесцентного анализа. Согласно международным стандартам лабораторной диагностики, референсное значение нормального уровня СА19-9 рассматривалось как <27 Ед./мл [139], референсное значение нормального уровня РЭА рассматривалось как <5.0 нг/мл [140]. При этом, так как среди курящих людей примерно 95% людей имеют показатель ниже 5.0 нг/мл, около 4% имеют значения от 5.1 до 10.0 нг/мл, около 1% – более 10.0 нг/мл, из группы родственников пациентов были отобраны для исследования только некурящие лица.

В подгруппе пациентов уровень маркера СА19-9 превышал норму у 17 человек из 32 (53.12%), уровень маркера РЭА превышал норму у 9 человек из 32 (28.13%), уровни обоих маркеров (19-9+РЭА) были повышены у 8 пациентов из 32 (25%). Повышение уровня маркера СА19-9 на 25% от максимального референсного нормального значения было обнаружено у 4 пациентов из 32, на 50% – у 11 пациентов из 32, на 75% – у 2 пациентов из 32 (у пациентов с Т3 и Т4). Повышение уровня маркера РЭА на 25% от максимального референсного нормального значения было обнаружено у 1 пациента из 32, на 50% – у 5

пациентов из 32, на 75% – у 3 пациентов из 32 (у пациентов с Т3 и Т4) (таблица 7).

В подгруппе условно здоровых родственников пациентов уровень маркера СА19-9 превышал норму у 1 человека из 38 (2.63%), уровень маркера РЭА не превышал норму ни у одного из 38 лиц из данной подгруппы. Повышение уровня маркера СА19-9 на 25% от максимального референсного нормального значения было обнаружено у 1 человека из 38 (у данного родственника-носителя ПВ в гене *PMS1* с.1258delC (45 лет) на колоноскопии проспективно был выявлен рак *in situ* сигмовидной кишки). Других отклонений значений уровней онкомаркеров от нормальных значений в подгруппе условно здоровых родственников пациентов обнаружено не было (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты оценки уровней онкомаркеров СА19-9 и РЭА в подгруппах пациентов и лиц с наследственной предрасположенностью к КРР

Показатель	Подгруппа пациентов с КРР (стадии 0-I-II)				Подгруппа условно здоровых родственников пациентов				<i>p</i> <i>value</i>
1	2				3				4
Онкомаркер	Количество лиц с повышенным уровнем онкомаркера	Повышение уровня от максимального референсного нормального значения			Количество лиц с повышенным уровнем онкомаркера	Повышение уровня от максимального референсного нормального значения			
		25%	50%	75%		25%	50%	75%	
СА19-9	17/32 (53.12%)	4/32	11/32	2/32	1/38 (2.63%)	1/38	–	–	0.05
РЭА	9/32 (28.13%)	2/32	5/32	2/32	–	–	–	–	0.617
СА19-9+РЭА	8/32 (25%)	2/32	1/32	–	–	–	–	–	–

Таким образом, обнаруженная высокая частота ПВ в генах с высокой пенетрантностью (19.4%) в исследованной когорте пациентов обуславливает необходимость мультигенного тестирования их кровных родственников. Подход, использующий тестирование основного набора генов, ассоциированных с КРР и дополненного другими генами, варианты которых имеют клиническое значение, продемонстрировал высокую эффективность как составная часть системы генетического скрининга. В исследованной когорте пациентов с КРР и их условно здоровых родственников ПВ были выявлены в генах, принадлежащих к трем группам: 1) гены, связанные с полипозными синдромами – 4.52%: *APC*, *MUTYH*, *SMAD4*; 2) гены системы репарации ошибочно спаренных оснований – 5.81%: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *EPCAM*; 3) гены, традиционно не связанные с колоректальным раком – 9.68%: *CHEK2*, *BRCA1*, *NBN*, *WRN*, *TP53*, *BUB1*, *CDKN2A* и *NSD1*. В то же время комбинированная оценка уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА не выявила их диагностической значимости в группе условно здоровых родственников пациентов с ранними стадиями (0, I, II) КРР.

3.6 Научно-обоснованные предложения по оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом

Результаты NGS (конкордантность профиля патогенных генетических вариантов пациентов и их родственников) и колоноскопии (патологические изменения в толстой кишке у условно здоровых носителей ПВ) (таблицы 5, 6), позволили сформулировать научно-обоснованные предложения по оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

Предпосылками научного обоснования оптимизации ранней диагностики КРР является большая доля генетически обусловленных вариантов КРР и тот факт, что МГТ представляет собой наиболее точный метод определения наследственной предрасположенности к КРР, а его результаты позволяют персонализировать инструментальные обследования. Процесс оптимизации позволяет принципиально изменить методологический подход – перейти от обследования условно здоровых родственников, основанного на эмпирических данных о фенотипе к прецизионной персонализированной доклинической диагностике и диспансерному наблюдению.

3.6.1 Процесс оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом

Процесс оптимизация ранней диагностики КРР включает методологический и содержательный компоненты.

Методологический компонент представляет собой совокупность методов, объединённых в единую конструктивную программу и ориентированных на оптимальное достижение целей ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Данная совокупность включает следующие методы: клинико-генеалогический, инструментальный (колоноскопия), лабораторный (патоморфологическое исследование), молекулярно-генетический (мультигенное тестирование ДНК с помощью NGS) и биоинформационный (аннотация и интерпретация генетических вариантов).

Содержательный компонент предложен нами в виде алгоритма последовательных этапов диагностического поиска и анализа анамнестических, молекулярно-генетических и инструментальных данных. Этапы диагностического поиска реализуются в логической последовательности (таблица 6).

Таблица 8 – Алгоритм процесса оптимизации ранней диагностики КРР у условно здоровых лиц

Этап алгоритма		Практическое содержание этапа	Примечание
1		2	3
1	Сбор наследственного анамнеза пациента/родственника пациента	Характер агрегации злокачественных новообразований в семье пробанда, виды ЗН, возраст диагностирования ЗН у членов семьи, характер родственных связей с пробандом (степень родства)	Информация о пациентах и родственниках анализируется с применением клинко-генеалогического метода с составлением родословных схем
	Оценка синдромальной патологии	1. Оценка MMR-статуса 2. Эндоскопическая и патоморфологическая верификация полипозных состояний	1. На данном этапе оценка MMR-статуса проводится методом ИГХ 2. Оценка полипозных состояний проводится с соблюдением рекомендаций по колоноскопии ESGE
	Оценка возраста пациента	В программу индивидуализированной диагностики рекомендуется включать родственников пациентов с НОС и КРР в возрасте до 45 лет	В связи с глобальным трендом омоложения контингента пациентов с КРР, в ряде стран произошло снижение возраста включения в популяционный скрининг с 50 до 40 лет
	Оценка первично-множественных опухолей у пациента	В программу индивидуализированной диагностики рекомендуется включать родственников пациентов, у которых выявлены первично-множественные опухоли	Наличие первично-множественных опухолей (в частности, ассоциированных с полипозными синдромами и СЛ) может указывать на наличие генетической основы заболевания
2	Отбор пациентов для проведения МГТ методом NGS	МГТ рекомендуется осуществлять на специализированных панелях для выявления мутаций, ассоциированных с наследственными вариантами КРР и другими НОС	В 2022 г. в РК была разработана панель для NGS диагностики генетического риска КРР у условно здоровых лиц [141]
3	Оценка результатов МГТ пациентов	Обнаружение ПВ в генах с высокой и умеренной пенетрантностью в генах, ассоциированных с КРР и другими видами рака	Аннотация вариантов в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG)
4	Отбор родственников пациентов для проведения МГТ методом NGS	МГТ методом NGS с использованием того же протокола, который применялся для NGS пациентов с КРР	В первую очередь рекомендуется тестировать родственников 1 степени родства (родители, дети, родные братья/сестры). Если родственник 1 степени родства недоступен, следует тестировать

Продолжение таблицы 8

	1	2	3
			более дальних кровных родственников
5	Оценка результатов МГТ родственников пациентов	При отсутствии ПВ у условно здорового индивидуума у него предполагается общепопуляционный риск КРР	С учетом НОА у условно здорового индивидуума, необходимы рекомендации по контролю факторов, модулирующих риск КРР: отказу от курения, поддержанию оптимального ИМТ, рациональному питанию, физической активности, прохождению популяционного скрининга КРР
		При наличии ПВ регламент колоноскопии зависит от характера обнаруженных ПВ, вида НОС, возраста индивидуума ¹	В зависимости от результатов колоноскопии формируется маршрут условно здоровых лиц: 1. При обнаружении раннего КРР – соответствующее лечение 2. При наличии полипов – полипэктомия/резекция кишки и эндоскопический контроль 3. При отсутствии изменений толстой кишки – включение в группу персонализированного диспансерного наблюдения
6	Комплексный анализ данных пациентов и родственников и стратификация риска	Формирование групп (на основании семейных кластеров) персонализированного диспансерного наблюдения родственников пациентов	
Примечание – ¹ регламент обследования подробно описан в тексте настоящего раздела			

Алгоритм процесса оптимизации ранней диагностики у условно здоровых лиц с наследственной предрасположенностью к КРР предложен впервые, так как в Республике Казахстан отсутствуют клинические руководства и протоколы, охватывающие данную область онкологии. Для оценки инфраструктурных возможностей применения алгоритма использован национальный стандарт организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан [142]. Основанием для разработки и внедрения алгоритма является Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы (Направление 2 – «Высокоэффективная ранняя диагностика»).

Важным этапом алгоритма является детальная оценка наследственного анамнеза пациента, а также анализ клинико-фенотипических характеристик, в ходе которого оцениваются данные инструментальной диагностики. На этом же этапе алгоритма рекомендуется проводить дифференциальную диагностику полипозных и неполипозных состояний (рисунок 20).

3.6.2 Оценка синдромальной патологии

Оценка синдромальной патологии у пациента, наряду с оценкой НОА представляет принципиальный этап ранней диагностики КРР у условно здоровых родственников. Наличие у пациента дефицита системы MMR (без признаков метилирования промотора *MLH1* или мутации V600E гена *BRAF*) или полипоза, и принадлежность к категории «среднего риска», согласно современным рекомендациям, является показанием для тестирования на наличие герминальных ПВ, ассоциированных с КРР [143].

При клинической диагностике полипозных синдромов практическое значение имеет дифференциальная диагностика классического САП и аттенуированной формы (АСАП), а также *MUTYH*-ассоциированного полипоза. Однако при отсутствии САП/АСАП и наличии у пациента в возрасте до 45 лет не менее 5 зубчатых и 10 аденоматозных полипов в толстой кишке, необходимо проведение уточняющей патоморфологической диагностики для обнаружения более редких полипозных синдромов (зубчатых, гамартомных и аденоматозных). Аналогичные критерии (не менее 5 зубчатых и 10 аденоматозных полипов) применяются и для обследования родственников пациентов 1 степени родства [144].

При отсутствии полипов оценивается наличие в индивидуальном и семейном анамнезе пациента опухолей, ассоциированных с СЛ (КРР, РЭ, РЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак мочеточника/почечной лоханки, глиобластомы, опухоли желчных протоков, тонкой кишки). Для клинической диагностики СЛ необходимо применять диагностические критерии Amsterdam II и/или пересмотренные критерии Bethesda. При выявлении синдромального характера процесса и подтверждении диагноза обнаружением специфических ПВ, тестирование родственников возможно с помощью таргетного секвенирования или ПЦР для обнаружения «семейных» мутаций в генах системы MMR, а также в генах *APC*, *PPAP*, *MUTH*, *NTHL1*, *STK11*, *BMPRI1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *RNF43*, *GREM1*.

3.6.3 Стратификация риска у условно здоровых родственников пациентов с колоректальным раком

При обнаружении ПВ у условно здоровых родственников пациента-носителя ПВ, рекомендуется активная диагностическая тактика. Колоноскопия является «золотым стандартом» метода диагностики и профилактики у лиц с наследственным риском КРР. Фекальный иммунохимический тест (FIT), МРТ и КТ-колонография не являются оптимальными методами для обследования лиц с наследственным риском КРР [144]. Регламент колоноскопического обследования определяется рядом факторов: фенотипом, видом НОС у пациента/родственника, генами, в которых обнаружены ПВ, функциональным значением ПВ, возрастом обследуемого индивидуума (рисунок 20).

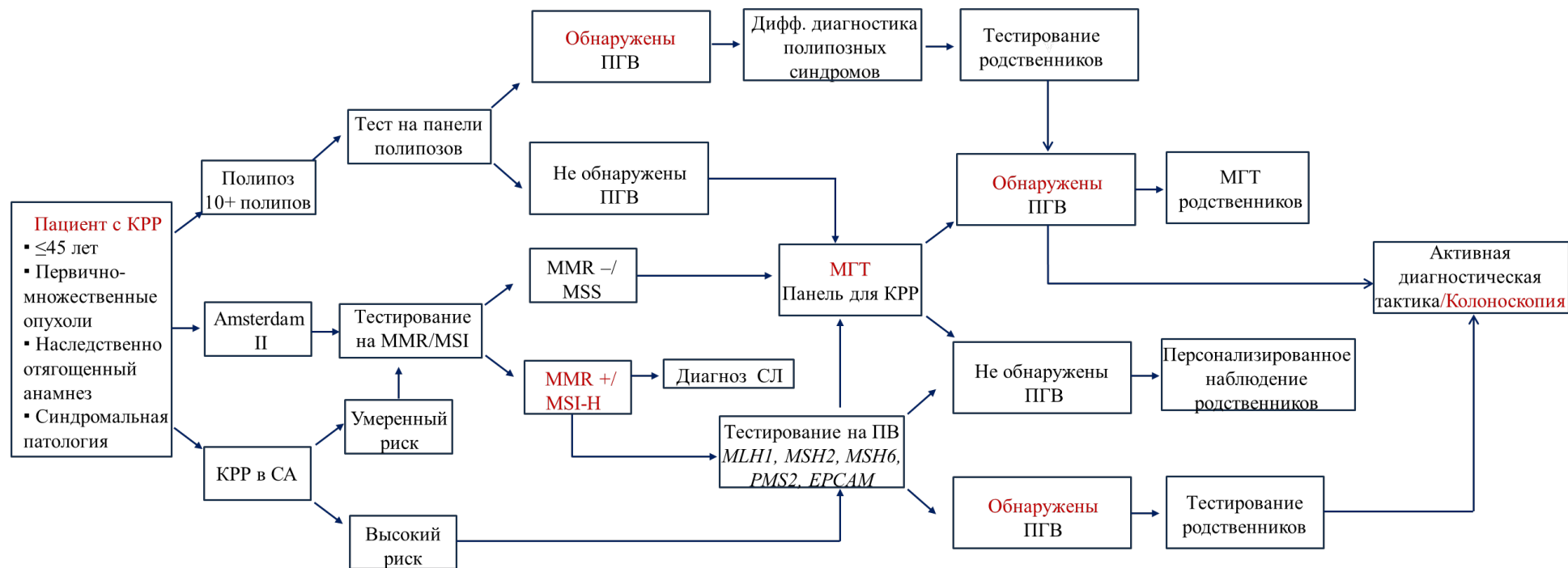


Рисунок 20 – Алгоритм процесса оптимизации ранней диагностики у лиц с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку

Примечания

1 Amsterdam II – диагностические критерии синдрома Линча;

2 СА – семейный анамнез; ПГВ – патогенные генетические варианты; MMR – мисматч-репарация; MSS – опухоли, в которых не обнаружено признаков микросателлитной нестабильности; MSI-H – опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности; СЛ – синдром Линча; МГТ – мультигенное тестирование

3.6.4 Тактика персонализированной диагностики у условно здоровых родственников в зависимости от категории риска семейного КРР

Принадлежность кровных родственников пациента к категории умеренного риска (относительный риск возникновения КРР в течении жизни, Приложение 3) является минимальным основанием для включения их в систему персонализации ранней диагностики КРР.

Условно здоровым родственникам первой степени родства, относящимся к категории умеренного риска семейного КРР, необходима эндоскопическая и патоморфологическая верификация полипозных состояний (наличие минимум 10 аденом/5 зубчатых полипов) а также определение статуса системы MMR в ткани опухоли пациента с КРР. Условно здоровым лицам, относящимся к данной категории, необходимо проведение «индексного» колоноскопического обследования в возрасте 50 лет.

Условно здоровым родственникам первой степени родства, относящимся к категории высокого риска, необходимо проведение колоноскопии начиная с возраста 40 лет до 75 лет. С целью исключения синдромальной патологии целесообразно проведение МГТ на специализированной панели генов (рисунок 20).

Множественные аденомы толстой кишки

Для пациентов с множественными аденомами толстой кишки, определяемыми как 10 и более метахронных аденоматозных/зубчатых полипов, обнаруженных в течении жизни, необходим индивидуализированный подход к МГТ герминальных вариантов. Тестирование целесообразно у лиц в возрасте до 60 лет с обнаруженными 10 и более аденомами в течении жизни; лиц старше 60 лет с обнаруженными 20 и более аденомами в течении жизни или 10 и более аденомами и КРР/полипозом в СА. Лицам с 10 и более аденомами или зубчатыми полипами необходимо выполнение экспертной колоноскопии с тотальным окрашиванием слизистой толстой кишки для точного определения количества и фенотипа образований. При наличии 10 и более метахронных аденом и отсутствии ПВ в генах *APC* и *MUTYH* необходима индивидуализированная тактика в соответствии с фенотипом (количество, размер, плотность расположения, гистологическая структура/наличие дисплазии) полипов. Необходимо эндоскопическое удаление всех полипов размерами более 5 мм и ежегодное колоноскопическое обследование. Если при последующем обследовании не обнаруживаются полипы размером 10 мм и более, интервал между обследованиями может быть увеличен до 2 лет.

Синдром Линча (OMIM 120435, аутосомно-доминантный тип наследования)

Всем лицам с СЛ необходимо проводить колоноскопическое обследование каждые 2 года. Возраст начала колоноскопического обследования рекомендуется стратифицировать с учетом генов, в которых обнаружены ПВ. Носителям ПВ в генах *MLH1* и *MSH2* рекомендуется начинать обследование в возрасте 25 лет, носителям ПВ в генах *MSH6* и *PMS2* – в возрасте 35 лет.

Синдром зубчатого полипоза (OMIM 617108, аутосомно-доминантный тип наследования)

Условно здоровым родственникам первой степени родства пациентов с синдромом зубчатого полипоза (которые соответствуют диагностическим критериям ВОЗ, 2019: 1) не менее 5 зубчатых полипов проксимальнее прямой кишки, размером ≥ 5 мм, 2 или более из них размером ≥ 10 мм; 2) более 20 зубчатых полипов любого размера, в любых отделах толстой кишки, не менее 5 из них расположены проксимальнее прямой кишки), необходимо проведение колоноскопии начиная с возраста 40 лет, или на 10 лет ранее возраста диагностирования зубчатого полипоза у пораженного родственника. Условно здоровым родственникам первой степени родства пациентов с синдромом зубчатого полипоза, необходимо проведение колоноскопического обследования каждые 5 лет. Периодичность обследования должна быть индивидуализирована в зависимости от фенотипа (количество полипов, размер полипов, плотность расположения, гистологическая структура/наличие дисплазии) в течении динамического наблюдения.

Семейный аденоматозный полипоз (OMIM 175100, аутосомно-доминантный тип наследования)

Родственникам первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом САП, необходимо проведение генетического тестирования для выявления ПВ в гене *APC* в возрасте 10-12 лет (до появления клинических симптомов). Родственникам первой степени родства, у которых не выявлена мутация гена *APC*, необходимо проведение колоноскопического обследования начиная с возраста 15 лет, каждые 3 года до достижения возраста включения в национальную программу скрининга. Если в семье имеется случай ВГПЭС, пораженному индивидууму (при мультифокальном и билатеральном характере поражения) необходимо генетическое тестирование и колоноскопия с целью исключения САП.

MUTYH-ассоциированный полипоз (OMIM 608456, аутосомно-рецессивный тип наследования)

При наличии МАП в СА тактика отличается для ситуаций гомо- и гетерозиготного носительства мутаций гена *MUTYH*. Сиблингам пораженного индивидуума рекомендовано таргетное (сайт-специфическое) тестирование гена *MUTYH* на наличие известных «семейных» мутаций. Полное секвенирование гена *MUTYH* целесообразно для непораженного родителя, если у другого родителя есть МАП. Если у непораженного родителя нет мутаций в гене *MUTYH*, генетическое тестирование детей на носительство ПВ не рекомендуется. Если непораженный родитель не тестирован, детям рекомендуется проведение полного секвенирования гена *MUTYH*. Если у непораженного родителя есть гетерозиготная мутация в гене *MUTYH*, детям рекомендуется проведение тестирования на наличие «семейных» мутаций в гене *MUTYH*.

Синдром Пейтца-Егерса (OMIM 175200, аутосомно-доминантный тип наследования)

Родственникам первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом синдрома Пейтца-Егерса, необходимо проведение генетического тестирования для выявления ПВ в гене *STK11* в возрасте 8-10 лет (до появления клинических симптомов).

Ювенильный полипозный синдром (OMIM 174900, аутосомно-доминантный тип наследования)

Лицам с подтвержденным диагнозом ЮПС необходимо проведение колоноскопического обследования начиная с возраста 15 лет, с интервалом 1-3 года, в зависимости от фенотипа (количество, размер, плотность расположения, гистологическая структура/наличие дисплазии) полипов. Родственникам первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом ЮПС, необходимо проведение генетического тестирования для выявления ПВ в генах *SMAD4* и *BMPRI1A* в возрасте до 18 лет. Родственникам первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом ЮПС, у которых обнаружены ПВ в генах *SMAD4* и *BMPRI1A* необходимо проведение колоноскопического обследования, а также проведения гастродуоденоскопии начиная с возраста 18 лет (у носителей ПВ в гене *SMAD4*), и с возраста 25 лет (у носителей ПВ в гене *BMPRI1A*), с интервалом 1-3 года, в зависимости от фенотипа (количество, размер, плотность расположения, гистологическая структура/наличие дисплазии) полипов. Родственникам первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом ЮПС, у которых не обнаружены ПВ в генах *SMAD4* и *BMPRI1A* проведение гастродуоденоскопии необходимо в возрасте обнаружения полипов в толстой кишке. Если в семье имеется случай наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ), родственникам первой степени родства пораженного индивидуума необходимо проведение колоноскопии и гастродуоденоскопии с целью исключения СПЕ.

С учетом отсутствия в РК разработанных тарифов на МГТ для лиц из групп высокого риска семейного и наследственного КРР, рекомендуется включить данный вид высокоспециализированной диагностики в систему оплаты ВТМУ.

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колоректальный рак занимает 2 место в структуре онкологической патологии в Республике Казахстан. По данным Электронного регистра онкологических больных (ЭРОБ) Единой информационной системы здравоохранения МЗ РК, в 2025 г. в республике было зарегистрировано 4195 первичных случаев КРР (9.73% от общего числа злокачественных новообразований), что превысило число зарегистрированных случаев рака легкого (4002). Число случаев КРР у лиц молодого возраста (до 45 лет) в 2025 г. составило 224 (5.34% от общего числа случаев КРР). Прогнозируемый уровень заболеваемости КРР в РК в 2026 г. – 19.0 на 100 000 населения. При этом, точное количество случаев КРР, возникшего на фоне генетической предрасположенности неизвестно, так как их регистрация не ведется ни системой ЭРОБ, ни региональными онкологическими центрами. А отсутствие в РК национального регистра пациентов с полипозами и синдромом Линча делает невозможным систематический учет таких случаев и разработку специальных диагностических мероприятий. Однако, как было ранее показано казахстанскими исследователями, доля пациентов с КРР с различными видами рака в СА составляет 14.6% [145], что согласуется с данными, опубликованными ранее исследователями из стран Европы и Азии.

Относительно большая доля пациентов молодого возраста в исследованной нами группе (подгруппа лиц в возрасте 18-44 лет, 66 человек, 42.6%) объясняется критериями отбора для исследования. Однако, увеличение доли лиц молодого возраста среди пациентов с КРР («омоложение» контингента пациентов с КРР) является глобальным трендом. Вначале данная тенденция была описана в этнически гетерогенной популяции США [146], причем отмечено, что доля лиц в возрасте до 50 лет составляет (в 2020 г.) приблизительно 10% [99]. Stoffel и соавт., отмечая, что у 3 из 4 пациентов с ранним началом заболевания отсутствует КРР и другие виды ЗН в семейном анамнезе, среди вероятных причин увеличения заболеваемости среди лиц молодого возраста указывают факторы, связанные с питанием, воздействиями окружающей среды и образом жизни. По мнению авторов, изучение эпидемиологических тенденций, данных о генетических и негенетических факторах риска, а также новых подходов к определению индивидуального риска развития КРР, необходимо для индивидуализированной ранней диагностики и специализированного наблюдения [99]. Аналогичные тенденции описаны в странах Европы [88], Юго-Восточной Азии [147] и в Японии [81].

В Республике Казахстан не проводилось эпидемиологических исследований по изучению заболеваемости КРР среди лиц молодого возраста, а опубликованные данные ограничены анализом повозрастных (интенсивных) показателей в динамике за различные временные периоды [24]. В 2022 г. был проведен расчет стандартизованных показателей заболеваемости у лиц в возрасте до 50 лет (по средней возрастной структуре населения на период с 2000 по 2025 гг., которая определена как новый стандарт ВОЗ). За 10-летний период

отмечен рост количества случаев заболевания КРР у лиц в возрасте до 50 лет, с средним ежегодным темпом прироста 2.3% [148].

При анализе распределения количества случаев по стадиям заболевания, обнаружено преобладание II (42.0%) и III (37.4%) стадий в изучаемой группе пациентов, что незначительно отличается от данных показателей онкологической службы в целом по республике (46.7% и 24.8% соответственно) за 2025 г. Deen и Sylva отмечают бóльшую, по сравнению с общей популяций, частоту «запущенных» стадий опухолей (III, IV) у молодых пациентов, связывая с этим, в целом, худшие исходы заболевания [149].

При анализе другого фенотипического признака – гистологического строения опухоли, также не было выявлено существенных отличий исследуемой группы от общей популяции пациентов с КРР. Преобладающим гистологическим типом рака являются аденокарциномы различной степени дифференцировки. Каких-либо специфических отличий по данному признаку у пациентов молодого возраста или носителей патогенных генетических вариантов, от общей популяции пациентов с КРР, не обнаружено. Характерные для опухолей с MSI фенотипические характеристики: проксимальная локализация, низкая степень дифференцировки, муцинозный компонент, лимфоцитарная инфильтрация, также отмечены не были в изученной группе пациентов. Как отмечают Федянин и соавт., данный фенотип опухолей с MSI отмечен не во всех исследованиях [150], кроме того, в нашей группе исследования, случаи семейного и спорадического КРР имеют не-синдромальное происхождение и, предположительно, более сложную полигенную природу.

Спорадические полипы толстой кишки рассматриваются как предраковые состояния, а удаление полипов в ходе эндоскопического обследования является методом вторичной профилактики и снижения риска развития КРР. Chang и соавт., рассматривая различные варианты полипов спорадической и синдромальной природы, предполагают, что профиль герминальных мутаций может оказывать влияние на фенотип (в частности, на частоту рецидивов после полипэктомии) наряду с влиянием нутритивных факторов и образа жизни [147]. Li и соавт., описывая результаты популяционного исследования китайских пациентов, приводят наиболее часто встречающиеся типы – тубулярные аденомы (60.15%), гиперпластические полипы (31.22%), а также воспалительные и тубуло-виллезные полипы (26.62% и 26.02% соответственно) [151]. О частоте спорадических полипов в общей популяции опубликованы противоречивые данные. Однако Ejtehadі и соавт. [152], и Hilmi [153] приводят сходные показатели частоты (15.60% и 15.70% соответственно) при анализе результатов диагностики, а также результатов экспертных центров колоноскопии из Ирана. В исследованной нами группе пациентов единичные полипы в различных отделах толстой кишки были обнаружены в 13.6% (с преобладающим гистологическим типом – тубулярной аденомой), что согласуется с опубликованными ранее данными.

Актуальной проблемой КРР является первично-множественный рак, заболеваемость которым увеличивается. В настоящее время, по данным российских исследователей, первично-множественный КРР составляет около 17% от всех первично-множественных злокачественных новообразований и является одной из наиболее частых локализаций после опухолей кожи [154]. По данным Подольского В.В. и соавт., в структуре первично-множественного КРР выделяют системные полинеоплазии (16.2%), несистемные полинеоплазии (59.2%) и мультицентричный рак толстой кишки (24.6%). Соотношение синхронного и метасинхронного рака толстой кишки – 27.7% и 64.6% соответственно [155]. В настоящее время активно изучаются клинические и молекулярно-биологические аспекты феномена первичной множественности опухолей толстой кишки. Предметом для изучения является как совершенствование хирургического лечения при первично-множественном раке, так и возможности прогнозирования риска синхронных и метасинхронных опухолей. В исследованной нами группе пациентов первично-множественные опухоли выявлены в 10 случаях (6.4%), однако в подгруппе пациентов-носителей патогенных генетических вариантов их частота составила 16.6%, а среди не носителей ПВ они обнаружены в 4% случаев. Данный факт подтверждает общепринятое положение о том, что ПМО являются одной из характерных особенностей генетически обусловленного рака. Одновременно, как отмечено в работе Bychkovsky и соавт., частота ПВ выше среди пациентов с большим количеством ПМО [156]. Различия в распространенности ПВ в зависимости от возраста на момент постановки диагноза рака, хотя и обнаруживают статистическую достоверность, по мнению авторов, не имеют существенного клинического значения, поскольку герминальные ПВ обнаруживаются у лиц в возрасте до и старше 50 лет.

Как очевидно из вышеприведенных результатов опубликованных исследований и собственных данных, анализ фенотипа является ключевым компонентом системы оптимизации ранней диагностики КРР у родственников пациентов, поскольку позволяет проводить первоначальный этап «селекции» пациентов для определения потенциальной синдромальной природы заболевания и выбора алгоритмов дальнейшего диагностического поиска.

Хотя на синдромы с высокой пенетрантностью, такие как синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз и другие полипозные синдромы, приходится всего 5–10% всех случаев КРР, достижения в молекулярно-генетической диагностике, эндоскопических и хирургических методах диагностики и лечения, открывают новые возможности для профилактики КРР и эффективного лечения у лиц с наследственной предрасположенностью. Начиная с классических работ Randall W. Burt [86], доля генетически детерминированных случаев КРР оценивается приблизительно на уровне 25-30%, что признается многими исследователями [138]. Однако, о количестве пациентов с КРР, имеющих родственников с КРР первой или второй степени родства в конкретной стране или этнической популяции опубликованы противоречивые данные. Наиболее надежные, с точки зрения эпидемиологии, данные, опубликованы

исследователями из стран, в которых действуют национальные регистры семей с полипозами, синдромом Линча и другими НОС, ассоциированными с КРР. В частности, по данным Monahan и соавт., в Великобритании около 29% пациентов с КРР имеют родственников первой или второй степени родства с КРР [143]. Jung и соавт., в общенациональном популяционном исследовании в Южной Корее обнаружили родственников первой или второй степени родства у 25% пациентов. При этом наличие в семейном анамнезе случаев КРР у любого члена семьи первой степени родства, а также у обоих родителей или братьев/сестер, было связано соответственно с 1.5- и 2.3-кратным увеличением риска развития КРР и условно здоровых родственников [157]. Результаты метаанализа проведенного Keivanlou и соавт., на данных стран Восточно-Средиземноморского региона, показали значимую связь между наличием КРР или любого другого вида рака в СА и риском возникновения КРР в общей популяции [158]. Авторы подчеркивают критическую важность своевременного скрининга (в т.ч. генетического) и ранней диагностики КРР у лиц с НОА.

В нашем исследовании у 34.2% пациентов с КРР отмечены различные виды ЗН в семейном анамнезе. Различий между подгруппами носителей и не-носителей ПВ по количеству случаев НОА не выявлено ($p=0.831$). У 9.7% пациентов в семейном анамнезе был выявлен КРР, у 24.5% – другие виды рака (рак пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, щитовидной железы, предстательной железы, РЭ и РМЖ). Такой, относительно высокий уровень НОА в исследуемой группе, объясняется критериями включения пациентов в исследование, большой долей пациентов молодого возраста (у которых, по данным литературы, чаще обнаруживаются семейные и наследственные варианты КРР). На данный момент опубликовано недостаточно данных, в которых бы обсуждалась частота НОА и НОС среди пациентов с КРР в РК. Zhunussova и соавт., в исследовании, опубликованном в 2019 г. сообщают о 12.5% казахстанских пациентов с КРР, у которых в СА имелись случаи КРР и других видов рака [5]. Однако единичные описанные в данном исследовании случаи НОС, и ограниченная когорта пациентов, не позволяют судить о доле НОА в популяции пациентов с КРР в РК в целом.

Лица с КРР в семейном анамнезе, но у которых нет НОС (СЛ, САП и других, для которых идентифицированы конкретные этиологические факторы в виде ПВ в генах с высокой пенетрантностью), как показано Johns и соавт., относятся к категории умеренного риска КРР (риск КРР в течении жизни повышен от 2 до 6 раз по сравнению с общей популяцией) [159]. В 2020 г. Британское общество гастроэнтерологии (BSG) в сотрудничестве с Ассоциацией колопроктологов Великобритании (ACPGBI) и Группой генетики рака Великобритании (UKCGG) в своем консенсусном руководстве определили категорию умеренного риска как наличие 1 родственника первой степени родства с КРР, в возрасте до 50 лет; или 2 родственников первой степени родства с КРР в любом возрасте, при этом обследуемый индивидуум является родственником первой степени родства хотя бы одного из пораженных лиц [143]. Лица, относящиеся к категории умеренного риска, нуждаются в дополнительных

мерах по ранней диагностике и индивидуализированному наблюдению, не входящих в национальную программу популяционного скрининга КРР.

В соответствии с современными рекомендациями, при оценке семейного анамнеза и стратификации риска у условно здоровых родственников пациентов с КРР, необходимо оценивать MMR статус в опухоли «индексного пациента», т.е. пораженного индивидуума, которому условно здоровые лица приходится родственниками первой степени родства. Аналогично, как отмечают Edwards и Lucassen, указание на полипоз в СА должно быть подтверждено колоноскопией с патоморфологическим исследованием, пороговым значением при которых является обнаружение не менее 10 аденоматозных или зубчатых образований в толстой кишке условно здоровых родственников [160]. Авторы заключают, что анализ результатов колоноскопии способствует выявлению лиц с предполагаемым семейным риском, например, пациентов с полипозными синдромами. Проведенные ранее исследования Lubbe и соавт. семей европейских пациентов с散发ическим КРР, обнаружили, что риск развития КРР у родственников первой степени родства был тесно связан с дефицитом MMR, ранним началом заболевания и наличием более чем одного родственника первой степени родства в семье индексного пациента [161]. Win, Buchanan и соавт. в многоцентровом международном исследовании оценили статус MMR у 33 496 родственников первой степени родства 4 853 пациентов с КРР. По сравнению с родственниками пациентов с pMMR, родственники пациентов с dMMR с подозрением на СЛ и синдромом Линча, имели достоверно более высокий риск КРР. Риск оказывается выше у родственников индексных пациентов, у которых диагноз КРР был установлен в возрасте до 50 лет или опухоли имели клиничко-патологические признаки, характерные для СЛ [162].

Таким образом, обнаруженная нами высокая частота пациентов с НОА в исследуемой группе, является фактором, определяющим необходимость изучения данного аспекта проблемы КРР. Адекватная оценка СА позволяет рекрутировать условно здоровых родственников пациентов для оценки риска и включения их в систему персонализированной диагностики. Одновременно, отсутствие полных данных об MMR статусе опухолей всех пациентов из исследуемой группы является одним из ограничений интерпретации результатов, поскольку современные руководства определяют необходимость оценки MMR статуса и исключения/подтверждения полипозного фенотипа в качестве ключевых показателей для дальнейшей оценки риска у условно здоровых родственников пациентов. В то же время, по современным представлениям, один семейный анамнез не работает как фильтр для определения риска семейного КРР. Для этой цели эффективно «каскадное» тестирование пациентов и их родственников с использованием мультигенных панелей.

В постгеномную эру вышеописанная оценка рисков и подходы к персонализированной диагностике КРР перешли на качественный иной уровень. Как отмечают Graf и соавт., известные ПВ в «генах риска» объясняют до 8% наследуемого КРР [163], а Tanikawa и соавт. приводят сведения о более 50

генетических вариантах предрасположенности, выявленных в ходе полногеномных ассоциативных исследований, однако они, по мнению авторов, объясняют лишь 1%–4% лежащих в основе генетических вариаций [164]. Jasperson и соавт., также указывают, что лишь небольшая доля случаев наследственного КРР может быть ассоциирована с редкими герминальными вариантами генов предрасположенности [34]. Синдром Линча, вызванный герминальными мутациями в генах MMR *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, является наиболее распространенной причиной наследственного КРР. Согласно рекомендациям экспертов Национальной сети многопрофильных онкологических центров США (NCCN), всем пациентам с КРР в возрасте до 50 лет необходимо рутинное тестирование на СЛ [101]. Еще одним основным генетическим фактором в развитии наследственного КРР, являются мутации гена *APC*, являющиеся этиологическим фактором САП. Однако классический САП является редким состоянием (~1%) и систематический скрининг на наличие герминальных патогенных вариантов гена *APC* на популяционном уровне не рекомендуется.

Традиционное генетическое тестирование было сосредоточено на фенотип-специфической оценке отдельных генов с высокой пенетрантностью, таких как *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDKN2A* и *TP53*. За последнее десятилетие в практику клинической онкологии были внедрены мультигенные панели, позволяющие одновременно анализировать широкий спектр генов. Такой подход облегчает выявление вариантов в менее изученных областях генов, раскрывая молекулярные механизмы, лежащие в основе предрасположенности к КРР, включая случаи с ранним началом заболевания [39]. Однако, по мнению Hampel и соавт., эти тесты выявляют большое количество вариантов, являющихся вариантами с неопределенным клиническим значением (VUS), а также варианты, проявляющие этническую или расовую специфичность, что затрудняет интерпретацию результатов [165]. Распространенность наследственных вариантов КРР варьирует в различных популяциях. Данные о вариантах в неевропейских популяциях все еще ограничены, что, как отмечено в работе Jiang и соавт., приводит к трудностям в интерпретации вариантов генов, предрасполагающих к раку, в этнически гетерогенных популяциях [166].

Как видно из вышеприведенных данных, мультигенное тестирование особенно актуально для условно здоровых кровных родственников пациентов с семейным или наследственным КРР, поскольку позволяет оптимизировать раннюю диагностику. На сегодняшний день в Казахстане проведено лишь несколько исследований с использованием NGS, оценивающих частоту и спектр герминальных ПВ у пациентов и их родственников. Ранее опубликованные данные указывают на то, что примерно у 12.5–15% казахстанских пациентов с КРР имеются случаи заболевания КРР или другими видами рака в семейном анамнезе. Это подчеркивает важность изучения методологических подходов и результатов МГТ в различных возрастных и этнических группах в Республике Казахстан [5], однако количество таких исследований остается все еще

небольшим. В практике нередко встречаются случаи, когда индивидуальный или семейный анамнез пациента требует одновременной оценки нескольких генов с высокой пенетрантностью, варианты в которых имеют установленное клиническое значение. Это особенно актуально, когда в одной семье присутствуют клинические критерии нескольких синдромов (феномен «перекрывания» фенотипов, явление, часто объясняемое плейотропностью генов) или когда у пациента в анамнезе имеются синхронные или метасинхронные опухоли [36].

Наиболее значимые с клинической точки зрения результаты получены в исследованиях больших когорт пациентов. Так, Coughlin и соавт. сообщили о результатах ретроспективного многоцентрового исследования, включающего МГТ методом полногеномного секвенирования в этнически гетерогенной когорте 34 244 пациентов с КРР в США. Герминальные ПВ были обнаружены у 14.2% пациентов, при этом у 9.1% были обнаружены варианты, связанные с повышенным риском КРР/полипоза, а у 3.1% – другие клинически значимые ПВ. В подгруппах, стратифицированных по возрасту, размеру когорты и этнической принадлежности, частота клинически значимых ПВ составляла $\geq 7.9\%$ во всех группах [106]. Авторы подчеркивают, что существующие критерии для МГТ при КРР не позволяют выявить *всех* пациентов с герминальными ПВ в генах предрасположенности. Еще одно важное применение NGS в онкологии – дифференциальная диагностика НОС, что облегчает персонализированные диагностические подходы и наблюдение за родственниками пациентов. Хорошо известно «перекрывание» спектров ПВ при полипозных и неполипозных НОС. Lucci-Cordisco и соавт., обсуждая эту проблему, акцентируют внимание на т.н. синдроме наследственного смешанного полипоза (СНСП), который характеризуется толстокишечными полипами различного гистологического строения, и том, что ювенильный полипозный синдром, и СНСП могут проявляться «перекрывающимися» или идентичными фенотипами [111]. Cheah и соавт. при СНСП были выявлены дупликации в регуляторном домене гена *GREM1*, а также причинные варианты в гене *BMPRIA* [64]. Fernandez-Rozadilla и соавт., также сообщили о вариантах в гене *BMPRIA* при семейном колоректальном раке типа Х [113]. Описанные Rohlin и соавт. дупликации в 5'-области гена *GREM1*, наблюдаемые у членов семьи с полипами, демонстрирующими гистологический паттерн, характерный для ЮПС, также подтверждает сложность классификации этих синдромов, основанной исключительно на фенотипе [112]. Кроме того, Yurgelun и соавт. представили доказательства того, что варианты в генах с высокой пенетрантностью, традиционно не ассоциированные с КРР, таких как *BRCA1* и *BRCA2*, могут способствовать развитию фенотипа сходного с синдромом Линча, что было обнаружено с помощью NGS [114]. Учитывая большой объем публикуемых подобных данных, Pearlman и соавт. недавно было предложено использовать МГТ в качестве универсального инструмента генетического скрининга герминальных ПВ для всех пациентов с КРР [107].

Высокая частота ПВ в генах с высокой пенетрантностью (19.4%), большая доля случаев с НОА (у 9.7% – КРР, у 24.5% – другие виды рака в СА), обнаруженные в исследованной нами группе пациентов, подчеркивают необходимость генетического скрининга у пациентов и их родственников. Этот подход включает тестирование основного набора генов, достоверно ассоциированных с КРР, дополненного генами, варианты в которых имеют клиническое значение и относительно распространены [167]. В настоящее время для практических целей генетического скрининга используются различные панели генов, дизайн которых определяется целями их применения – исследовательскими, или практическим. Так, NCCN в руководстве по оценке риска при семейном и наследственном КРР рекомендует использовать панель, включающую 23 гена [168]. Ambry Genetics® разработала для этих же целей панель из 20 генов [169]. Эти панели различаются незначительно и включают гены, ассоциированные с САП и МАП (*APC*, *MUTYH*), синдромом Пейтца-Егерса (*STK11*), ювенильным полипозом (*BMPR1A*, *SMAD4*), синдромом Линча (*MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), полипозами, ассоциированными с ошибками редактирования генов полимеразы (*POLE*, *POLD1*), *PTEN*-ассоциированными полипозами и ряд генов, ассоциация которых с семейными и наследственными вариантами КРР доказана в исследованиях типа случай-контроль (*AXIN2*, *ATM*, *GALNT12*, *CHEK2*, *GREM1*, *NTHL1* и *TP53*). В работе Djursby и соавт. опубликованы результаты МГТ с использованием панели, состоящей из 17 генов (*APC*, *AXIN2*, *BMPR1A*, *EPCAM*, *GREM1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NTHL1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4* и *STK11*), которая используется в некоторых европейских странах. Однако при этом подавляющее большинство случаев КРР остаются без выяснения этиологических генетических факторов [88]. Fujita и соавт. в исследовании генетического скрининга наследственных вариантов КРР в японской популяции применили панель из 27 генов, включающую 12 генов (рекомендованных NCCN), с высокой пенетрантностью при КРР, дополненную 15 генами из панели Myriad, включающей 25 генов, связанных с наследственными видами рака [81].

Результаты нашего проспективного когортного исследования показали, что тестирование с использованием панели, включающей гены, ассоциированные с НОС и КРР, обеспечивает значительные клинические преимущества как для пациентов, так и для их родственников, что согласуется с ранее результатами крупного исследования Cavestro и соавт., по оценке подходов к МГТ у пациентов молодого возраста, в том числе с семейными и наследственными вариантами КРР [170]. В группе исследованных нами пациентов ПВ были выявлены в генах, относящихся к трем группам: 1) гены, ассоциированные с полипозными синдромами – 4.52%: *APC* (2.58%, 4/155), *MUTYH* (1.29%, 2/155), *SMAD4* (0.65%, 1/155); 2) гены системы MMR – 5.81%: *MLH1* (1.29%, 2/155), *MSH2* (1.29%, 2/155), *MSH6* (1.29%, 2/155), *PMS1* (0.65%, 1/155), *PMS2* (0.65%, 1/155) и *EPCAM* (0.65%, 1/155); 3) гены, традиционно не ассоциированные с КРР – 9.68%: *CHEK2* (4.52%, 7/155), *BRCA1* (1.29%, 2/155), *NBN*, *WRN*, *TP53*, *BUB1*, *CDKN2A* и *NSD1* (по 0.65%, 1/155 каждый).

Хотя в предыдущих исследованиях использовались панели, включающие гены, ассоциированные с КРР, аналогичные нашей, в недавних исследованиях Frostberg и соавт. [171] и Roht и соавт. [172] в применяемые панели также были включены гены, ассоциированные с другими опухолевыми синдромами, не имеющими прямой связи с КРР. Эти подходы отражают глобальную тенденцию к расширению спектра тестируемых генов и доказательства сложности механизмов наследования предрасположенности при КРР.

В нашем исследовании была выявлена частота встречаемости 9.68% редких ПВ в генах, традиционно не ассоциированных с КРР – *BRCA1*, *BRCA2*, *BUB1B*, *ATM*, *ATM/CHEK2*, *CDKN2A*, *NSD1*. Для оценки этой находки нами проанализированы работы Pearlman и соавт. [107] и DeRuske [173] и соавт., которые опубликовали данные о более низкой распространенности ПВ в этих генах, составляющей 3% и 6% соответственно. Большинство ПВ в этой подгруппе (7.75% из 9.68%) были обнаружены в генах, участвующих в восстановлении повреждений ДНК (DDR). Данные о частоте встречаемости ПВ, относящихся к этой группе, различаются в различных этнических популяциях. Например, Liao и соавт. сообщили о 5.7% частоте герминальных ПВ в генах DDR среди китайских пациентов с КРР [87], а Maugі и соавт., изучавшие преимущественно пациентов молодого возраста из Италии, обнаружили распространенность 3.9% [174]. В противоположность этому, в нашем исследовании была отмечена несколько более высокая частота (7.75%) ПВ в генах репарации ДНК в этнически гетерогенной когорте (лица казахской национальности составили 63.9%, русской национальности – 29.0%, лица других национальностей – 7.1%.) казахстанских пациентов.

Прямые сравнения наших результатов с результатами вышеприведенных исследований имеют ряд ограничений, поскольку наша когорта исследования состояла преимущественно из пациентов молодого возраста и включала относительно большую долю пациентов с НОА. Скрининг герминальных ПВ в генах, не входящих в канонические пути развития КРР, представляет собой сложную проблему в отношении интерпретации результатов и последующего генетического консультирования, что также отмечено в работах упомянутых авторов.

Иммуногистохимическое выявление потери функции белков MLH1 и MSH2 обычно используется для идентификации пациентов с СЛ и герминальными мутациями в соответствующих генах. Однако отсутствие известных мутаций или MSI в опухоли не исключает диагноз СЛ, как это наблюдается при Линч-подобном синдроме или семейном колоректальном раке типа Х. Gray и соавт. подчеркивают необходимость секвенирования для выявления других герминальных мутаций, а также соматических вариантов во втором аллеле или потери гетерозиготности [175]. Диагностические критерии Amsterdam II и пересмотренные критерии Bethesda предусматривают тестирование пациентов моложе 50 лет на дефицит MMR. Распространенность герминальных ПВ в генах MMR среди пациентов с КРР по данным европейских исследований колеблется от 5.1% до 10.5% [176]. Соответственно, наши

результаты частоты встречаемости мутаций генов MMR 5.81% соответствует ранее опубликованным данным для европейских когорт пациентов.

В нашей когорте исследования у пациентки (46 лет) с раком поперечно-ободочной кишки и НОА, был обнаружен **новый** вариант сдвига рамки считывания в гене *MLH1* с.1291_1292delAT. У другой пациентки (54 лет), с раком восходящей ободочной кишки и НОА (у сестры КРР), был обнаружен вариант в гене *MLH1* с.1559-1G>T, нарушающий сплайсинг. Этот вариант ранее был обнаружен в когортах пациентов с ННКРР из Германии [177], Румынии [178] и Южной Кореи [179]. При обследовании родственников пациентов были выявлены аналогичные ПВ, которые ранее, в исследованиях Shirts и соавт. [180], Morris и соавт. [181], и Thompson и соавт. [182] рассматривались как факторы высокого риска СЛ и КРР (таблица 5). Из шести родственников пациента-носителя ПВ в гене *MLH1* с.1291_1292delAT, двум проведена колоноскопия, при которой не были обнаружены патологические изменения; колоноскопическое исследование было отложено для других 4 родственников индексного пациента из-за их возраста (младше 18 лет) или отказа (таблица 6).

У пациентки (39 лет) с РПК и НОА (у матери РЭ) были обнаружены нонсенс-варианты в генах *MSH2* с.1147C>T и *CHEK2* с.1100del, которые участвуют в процессах репарации ДНК и регуляции клеточного цикла. У сына данной пациентки были обнаружены идентичные ПВ в генах *MSH2* и *CHEK2*. В противоположность этому, у пациентки (36 лет) с раком сигмовидной кишки, у которой был обнаружен ПВ в гене *MSH2* с.989T>C, был спорадический случай (таблица 5). Идентичные ПВ в гене *MSH6* с.4068_4071dupGATT были выявлены у двух пациенток с РПК. У одной пациентки (62 лет) был синхронный рак – РПК и РЯ, при этом у ее родственников первой и второй степени родства ПВ не были обнаружены. У второй пациентки (55 лет) в СА отмечены фенотипические признаки СЛ (у отца – рак желудка, у брата – рак щитовидной железы), у ее родственников первой и третьей степени родства ПВ также не были выявлены (таблица 5).

Мутации в гене *EPCAM* связаны с изменением клеточной миграции, адгезии, пролиферации и передачи сигналов клеток. Известно, что делеции в 3'-области гена *EPCAM* вызывают гиперметилование промотора гена *MSH2*, приводящее к реализации фенотипа СЛ. Роль мутаций в других областях гена *EPCAM*, включая сайты сплайсинга, остается не полностью выясненной. В нашем исследовании у пациента с РПК (39 лет) с неотягощенным СА была обнаружена новая мутация донорного сайта сплайсинга в гене *EPCAM* с.184+1G>A. Эта мутация отсутствует у детей пациента, однако у сына пациента была обнаружена мутация в гене *MSH6* с.4068_4071dupGATT, вызывающая сдвиг рамки считывания.

Генетические факторы, лежащие в основе полипозных синдромов, включают мутации в генах *APC*, *POLE*, *POLD1* и *MUTYH* (связанные с аденоматозным полипозом толстой кишки), *SMAD4*, *BMPRIA*, *STK11* и *PTEN* (связанные с гамартонными полипозами), а также *GREM1* (связанные с т.н. смешанным полипозом) и *RNF43* (связанные с т.н. зубчатым полипозом). В

нашей когорте патогенные варианты были обнаружены в трех генах, ассоциированных с полипозом: *APC* (2.58%), *MUTYH* (1.29%) и *SMAD4* (0.65%). Герминальные ПВ в гене *APC* являются причиной семейного аденоматозного полипоза. Белок APC функционирует как опухолевый супрессор и антагонист сигнального Wnt пути, регулируя транскрипционную активацию, миграцию клеток и апоптоз [183]. Распространенность герминальных ПВ в гене *APC* значительно варьирует в разных подгруппах пациентов, причем более высокие частоты наблюдаются у лиц с КРР, возникшем на фоне полипоза, включая САП, и у пациентов с ранним началом заболевания. В опубликованных исследованиях смешанных когорт пациентов, частота ПВ в гене *APC* составляет приблизительно 1–7%. Частота патогенных генетических вариантов *APC* в нашем исследовании соответствует опубликованным данным Zhang и соавт., изучивших большие когорты китайских пациентов [184]. Мутации в гене *APC* также отличаются высокой частотой спонтанных изменений *de novo*. По данным Olkinuora и соавт., герминальные ПВ *de novo* обнаруживаются в 10–25% случаев САП [185]. При САП наиболее часто встречаются небольшие делеции 1–5 пар оснований, составляющие 50–60% случаев. Приблизительно одна треть ПВ в гене *APC* является нонсенс-мутациями, а небольшая часть – инсерциями. Помимо первичных герминальных вариантов, часто наблюдаются и соматические изменения, и потеря гетерозиготности. Положение патогенного варианта в гене *APC*, как показали Nieuwenhuis и Vasen, может влиять на характер инактивации второго аллеля и фенотип заболевания [57].

В нашем исследовании у четырех пациентов были выявлены 4 ПВ в гене *APC*. Два из этих вариантов, с.3183_3187delACAAA и с.147_150delACAA, ранее были описаны как патогенные и расположены в «горячих точках» мутагенеза. Вариант с.3183_3187delACAAA был описан González и соавт. как мутация с founder-эффектом в испанской популяции [186]. Zhang и соавт. описали данный ПВ как распространенный в китайской популяции, встречающийся с частотой 7.09% [184]. Два других варианта, с.3405T>G и с.419_422delAGAG, являются новыми и не индексированы в международных геномных базах данных, включая 1000 Genomes, SNP Database и ExAC.

Белок SMAD4 функционирует как опухолевый супрессор, и участвует в сигнальном пути TGF-β и белков костного морфогенеза, играя критическую роль в регуляции роста эпителия толстой кишки [187]. При активации TGF-β члены семейства SMAD образуют комплекс с SMAD4 через его COOH-концевой участок. Мутации, являющиеся причиной нарушения этого комплекса, нарушают процессы сигнализации пути TGF-β, что объясняет, почему большинство герминальных мутаций гена *SMAD4* расположены в этом домене. В норме эти комплексы перемещаются в ядро, чтобы опосредовать ингибирование неконтролируемого клеточного деления. Согласно Gomez-Puerto и соавт., гетерозиготные мутации гена *SMAD4*, приводящие к потере функции белка, препятствуют правильному формированию комплекса, тем самым способствуя неконтролируемой пролиферации клеток и опухолевому росту [188]. В нашем исследовании у пациентки (48 лет) с sporadическим раком

нисходящей ободочной кишки был выявлен миссенс-вариант с.1082G>A p.Arg361His в гене *SMAD4*. Этот вариант, расположенный в экзоне 8 гена, является результатом замены гуанина на аденин в нуклеотидной позиции 1082 и не индексируется в международных геномных базах данных (таблица 2). Ранее он был описан Aretz и соавт. [189] и Cao и соавт. [190] у пациентов с ЮПС, наследственной геморрагической телеангиэктазией (НГТ) и КРР с ранним началом заболевания. Аналогичные результаты были представлены Vautier и соавт. в результате изучения больших когорт пациентов с ЮПС и НГТ [191]. На основании имеющихся данных этот вариант классифицируется как патогенный [190] и обнаруживается как в виде мутаций *de novo*, так и при аутосомальном мозаицизме.

Патогенные варианты в гене *MUTYH* вызывают аутосомно-рецессивный *MUTYH*-ассоциированный полипоз. В нашем исследовании у двух пациентов с РПК были выявлены два миссенс-варианта, с.1103G>A и с.452A>G. Эти варианты, ранее описанные D'Agostino и соавт. [192] и Komine и соавт. [193], как было показано, нарушают ДНК-связывающую и гликозилазную активность белка *MUTYH*. У дочери (34 лет) пациента-носителя ПВ в гене *MUTYH* с.452A>G, патогенных вариантов обнаружено не было. Согласно опубликованным данным Park и соавт. [194] и Aretz и соавт. [195], эти мутации распространены в европейских популяциях, но относительно редки в когортах пациентов из Юго-Восточной Азии. Более того, данные ПВ по данным Hemker и соавт. [196] и Nielsen и соавт. [197], демонстрируют founder-эффект в некоторых североευропейских популяциях, а Reznick и соавт. [198] выявили их у пациентов из Израиля. Низкая частота патогенных вариантов в гене *SMAD4* и других генах (*PMS1*, *BUB1B*, *TP53*, *CDKN2A*, *EPCAM*, *WRN*, *NSD1*, *PMS2* и *NBN*) в нашей группе исследования может объясняться относительно небольшим размером выборки, отсутствием пациентов с полипозными синдромами и гетерогенным характером (возрастным, этническим, фенотипическим) группы.

На протяжении последних NGS диагностика активно интегрируется в клиническую практику, обеспечивая клиницистов достоверной информацией о предрасположенности условно здоровых лиц к КРР и полипозу. Генетическая предрасположенность к КРР, как показано в работах Heczko и соавт. [199] и Yang и соавт. [200], по результатам NGS-исследований на больших панелях генов, встречается чаще, чем считалось ранее. Наше исследование основывается на предыдущих работах, посвященных изучению спектра и частоты ПВ у пациентов с КРР из Казахстана. Предыдущие исследования казахстанских исследователей были сосредоточены на ПВ в генах с высокой пенетрантностью, ассоциированных с предрасположенностью к КРР в молодом возрасте [5]. В недавних исследованиях Valle и соавт. [201] и Xavier и соавт. [202] сообщили о наличии герминальных ПВ в широком спектре генов предрасположенности к раку с высокой и умеренной пенетрантностью более чем у 10% пациентов с наиболее распространенными формами рака, при этом аналогичная частота встречаемости ПВ наблюдалась среди пациентов с КРР. В группе исследованных нами пациентов (не отобранных специально по статусу MMR и MSI и наличию

полипоза), у 19.4% (30/155) при МГТ были обнаружены герминальные ПВ в генах *APC*, *CHEK2*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и *EPCAM*. Необходимо отметить, что около 50% этих ПВ обнаружены в генах, ранее не считавшихся ассоциированными с риском развития КРР. Однако отсутствие анализа соматических мутаций в опухолях или полипозов, ограничивает возможность оценки потери гетерозиготности и полного функционального эффекта обнаруженных нами мутаций.

МГТ с использованием больших панелей генов в настоящее время признано наиболее эффективным и точным методом оценки рисков КРР у условно здоровых лиц с наследственно отягощённым анамнезом независимо от возраста [203]. Однако доступность МГТ на основе NGS остается ограниченной. В Республике Казахстан отсутствует разработанный тариф на NGS диагностику для определения рисков семейного и наследственного КРР. Данный вид высокотехнологичной диагностики не включен в систему оплаты с возмещением затрат из государственного бюджета в рамках ГОБМП или ВТМУ [204]. В практике общественного здоровья эффективность наблюдения за лицами с наследственной предрасположенностью оценивается на основании сравнения частоты возникновения заболевания у определенной когорты лиц из группы риска, не проходящих наблюдение, с риском для общей популяции. Теоретические относительные риски КРР $\times 2$ могут определяться другими генетическими или внешними факторами, что требует сложных и проверенных инструментов моделирования риска для определения необходимости наблюдения за лицами с наследственной предрасположенностью [163].

Поскольку аденомы с высоким риском малигнизации (advanced adenoma, АА) являются предраковыми состояниями, их частота и фенотип рассматриваются как косвенный показатель риска КРР. В исследованиях пациентов, относящихся к категории умеренного семейного риска КРР, отмечено значительное разнообразие частот встречаемости АА, при этом типичная распространенность, по данным Graf и соавт., составляет от 8% до 10%. Это приблизительно вдвое превышает соответствующий показатель у пациентов с неотягощенным семейным анамнезом [163]. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что диагностическая эффективность колоноскопии в группах лиц с риском семейного КРР за последние два десятилетия возросла, что согласуется с совершенствованием эндоскопической техники и стандартизацией системы обеспечения качества.

Для лиц с НОА эффективными вариантами тестирования для стратификации риска являются *соматическое* и *герминальное*. При соматическом тестировании определяется статус системы MMR в опухоли индексного пациента, являющегося родственником лиц с НОА. При герминальном тестировании – проводится МГТ пораженного родственника и условно здоровых лиц. Однако, с учетом ограниченной доступности МГТ в практике, оценку риска и долгосрочное наблюдение возможно осуществлять с помощью колоноскопии.

Данные, полученные в ходе обсервационных исследований, свидетельствуют о том, что наблюдение с помощью колоноскопии способствует снижению риска развития КРР у лиц с НОА. В немецком исследовании «случай-контроль», среди лиц с НОА, которые проходили колоноскопию, риск развития КРР оказался ниже, чем среди лиц с неотягощенным СА, которым не проводилась колоноскопия. В французском проспективном исследовании, опубликованном Moroïs и соавт., у лиц с КРР в СА, которым ранее не проводилась колоноскопия, риск развития КРР рака был на 80% выше, чем у лиц с неотягощенным СА. Однако, в когорте лиц, которым проводилась колоноскопия, риск развития КРР оказался одинаков для индивидуумов с отягощенным и неотягощенным СА [205].

В нашем исследовании впервые в Республике Казахстан оценена комбинированная эффективности МГТ и колоноскопии у лиц с НОА для диагностики и оценки перспективных рисков развития заболевания. Родственникам пациентов, у которых были выявлены патогенные мутации, была проведена диагностическая колоноскопия с целью оценки состояния толстой кишки и обнаружения в ней патологических изменений. У 4 (19.05%) условно здоровых родственников, не достигших 18 лет, обследование было отложено. Из 17 условно здоровых родственников у 8 (38.1%) носителей патогенных генетических вариантов не были обнаружены патологические изменения в толстой кишке. У 33.3% условно здоровых родственников-носителей патогенных генетических вариантов были обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке – единичные и множественные полипы с разной степенью дисплазии эпителия. У 9.5% родственников-носителей патогенных мутаций были обнаружены ранние формы рака толстой кишки (таблица 6).

Ранние, бессимптомные формы КРР, карцинома *in situ* сигмовидной кишки были обнаружены у двух (2.17% от всей группы 92 тестированных родственников пациентов и 9.52% от подгруппы 21 родственника-носителя патогенных мутаций) условно здоровых родственников пациентов с КРР. У женщины 45 лет с ПВ в гене *PMS1* с.1258delC (сдвиг рамки считывания, новая) (у сестры – рак прямой кишки) и мужчины 45 лет с ПВ в гене *CHEK2* с.470T>C (миссенс) (у двоюродного брата – рак прямой кишки).

У других обследованных родственников выявлены одиночные и множественные полипы с различной степенью дисплазии эпителия. У мужчины (32 лет) с патогенным вариантом в гене *APC* с.3405T>G (нонсенс) (у отца – рак ректосигмоидного отдела) были обнаружены множественные полипы в левой половине ободочной кишки (тубулярные аденомы с дисплазией эпителия low/high grade). У женщины (48 лет) с патогенным вариантом в гене *MLH1* с.1291_1292delAT (сайт сплайсинга, новая) (у сестры – рак поперечно-ободочной кишки) был обнаружен солитарный полип поперечно-ободочной кишки, гистологически – гиперпластический полип. У дочери этой же пациентки (27 лет) был выявлен идентичный ПВ в гене *MLH1*, при колоноскопии – солитарный полип ректосигмоидного отдела, гистологически – тубулярная аденома с

дисплазией эпителия high grade. У женщины (22 лет) с патогенным вариантом в гене *MSH6* с.4068_4071dupGATT (сдвиг рамки считывания) (у двоюродного брата 25 лет – рак сигмовидной кишки) при колоноскопии обнаружен солитарный полип в нисходящем отделе ободочной кишки, гистологически – тубулярная аденома с дисплазией эпителия low grade. У мужчины (43 лет), носителя патогенной мутации в гене *WRN* с.3233+1G>C (в сайте сплайсинга) (у матери – первично-множественный синхронный рак: рак ректосигмоидного отдела, рак почки) при колоноскопии обнаружены множественные полипы нисходящего отдела ободочной кишки, гистологически – гиперпластические полипы с дисплазией эпителия low grade. У мужчины (44 лет), носителя патогенной мутации в гене *APC* с.147_150delACAA (сдвиг рамки считывания) (у отца – рак сигмовидной кишки) при колоноскопии выявлены множественные аденоматозные полипы толстой кишки с дисплазией эпителия high grade. У женщины (65 лет), матери пациента с раком прямой кишки (39 лет) сотягощённым семейным анамнезом (у сестры – РМЖ) у которого не были обнаружены ПВ, был обнаружен патогенный вариант в гене *CHEK2* с.1229delC.

При исключении НОС с известными уровнями риска для условно здоровых родственников пациентов – СЛ, САП, СПЕ, ЮПС, СНСП, важнейшими предикторами риска являются категория семейного риска, возраст и наличие АА. В настоящее время в систему оценки риска входит и носительство ПВ у условно здоровых лиц. Однако этот показатель, ввиду недостаточной доступности МГТ в Республике Казахстан, до настоящего времени еще не оказывает влияния на оценку рисков и принятия решений в клинической практике и не включён в национальные протоколы и клинические рекомендации. Наше исследование, основываясь на полученных результатах МГТ в сопоставлении их с результатами колоноскопии, свидетельствует о необходимости интеграции этих методов в программу персонализированной диагностики и стратификации рисков у лиц с НОА.

Прогнозируемый показатель частоты озлокачествления АА значительно возрастает с возрастом, при этом, как показали Brenner и соавт., показатель прироста частоты малигнизации увеличивается с 2.6% у лиц в возрасте 50 лет до >5% у лиц в возрасте 80 лет [206]. Стратификация факторов риска по их значимости была установлена относительно давно, в до-геномную эру. В историческом проспективном исследовании Fuchs и соавт., у родственников пациентов с КРР первой степени родства был обнаружен риск развития КРР в возрасте 40 лет, эквивалентный риску в возрасте 50 лет общей популяции. Примечательно, что в это исследование не включались пациенты с СЛ, и повышенный риск наблюдался преимущественно у лиц с пораженным родственником первой степени родства, диагноз которого был установлен в возрасте до 45 лет [207].

Возраст является значимым фактором риска развития аденом и АА как у лиц с НОА, так и в общей популяции, что было подтверждено в серии наблюдательных исследований. Частота встречаемости АА у лиц в возрасте 40–49 лет в когорте исследования, по данным Gupta и соавт., оказалась

эквивалентной частоте в общей популяции [208]. Поскольку результаты исследований чаще отражают частоты встречаемости аденом, а не АА, это может отражать естественную динамическую трансформацию от аденомы к карциноме, что обосновывает необходимость колоноскопии и удаления АА начиная с возраста 50 лет у лиц, относящихся к категории среднего риска КРР. В ряде когортных исследований лиц с умеренным семейным риском КРР показана незначительная частота встречаемости АА при колоноскопии в возрасте до 50 лет, но повышенный риск после 50 лет [209].

Наше исследование показывает бóльшую, чем описано в опубликованных исследованиях, частоту аденом и АА у родственников пациентов, при этом только 2 родственника были обследованы в возрасте старше 50 лет, а средний возраст обследованных родственников составил 30.5 лет. Однако ограниченный размер и гетерогенность (этническая, возрастная, фенотипическая (полипы) подгруппы не позволяют экстраполировать полученные данные на более обширные группы условно здоровых родственников пациентов с КРР. Это, в свою очередь, определяет необходимость персонализированного подхода к стратификации риска и прецизионной диагностике. В сериях исследований типа «случай-контроль» получено немного доказательств различий в частоте встречаемости АА у лиц, имеющих 1 пораженного родственника с КРР в возрасте до 50 лет и семьями, в которых имеется 2 пораженных родственника первой степени родства, у которых КРР был диагностирован в любом возрасте.

В вышеописанных подходах к оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с НОА в качестве основного метода, наряду с МГТ используется колоноскопия, которая считается «золотым стандартом» диагностики и наблюдения. Эти «альтернативные» подходы также разработаны в разных странах, в частности, в Японии [32], Великобритании [143] и США [168]. Для исключения СЛ у лиц с НОА необходимо тестирование системы MMR опухоли пораженного родственника («индексного» пациента). Одновременно необходима точная оценка фенотипа для исключения множественных полипов. Риск возникновения АА при контрольной колоноскопии, как показано в исследовании Forsberg и соавт., основанном на данных популяционного регистра, в значительной степени определяется наличием дисплазии высокой степени, обнаруженной во время индексной процедуры [210]. Интересно отметить, что факторы риска оказываются различными для аденом и АА: при индексной колоноскопии НОА является прогностическим фактором развития АА, но не аденом.

Известно, что у членов семей, соответствующих критериям Amsterdam II, но у которых нет дефицита MMR, риск возникновения рака отличен от членов семей с СЛ [211]. У вышеописанных лиц была обнаружена более низкая частота возникновения КРР и других видов рака, чем в семьях с СЛ. Для научно-обоснованного описания этого типа семейной агрегации КРР Lindor было предложено обозначение «семейный КРР типа Х». Данный тип семейной агрегации КРР предполагает принадлежность к категории высокого риска семейного КРР [143]. В проспективном исследовании лиц с высоким семейным риском КРР не было выявлено существенных различий в частоте АА у лиц с СЛ

по сравнению с лицами с FCSTX. Однако при последующем наблюдении в группе FCSTX не было зарегистрировано случаев KPP, тогда как в группе с СЛ этот показатель составил 4.4%, что указывает на более низкий риск KPP при FCSTX по сравнению с СЛ несмотря на эквивалентную частоту АА.

В целом можно заключить, что наличие АА при первичной (индексной) колоноскопии является прогностическим фактором развития дисплазии высокой степени. Как показано Mesher и соавт., у 33% пациентов с АА, обнаруженной при первичной колоноскопии, при последующих процедурах обнаруживались АА или KPP [209]. В данном исследовании было показано, что пациентам с высоким семейным риском KPP целесообразно проводить колоноскопию каждые 5 лет, начиная с возраста от 30 до 40 лет, с более интенсивным регламентом наблюдения за лицами, у которых развиваются множественные аденомы или АА. Однако оптимальным подходом для таких индивидуумов является МГТ на больших панелях генов с одновременным исследованием условно здоровых кровных родственников.

К колоноскопии, которая используется для вышеописанных целей предъявляются стандартизованные требования к качеству, эффективности и безопасности [143]. Одними из ключевых показателей качества (определенных как минимальные стандарты) являются, в частности, частота интубации слепой кишки, частота обнаружения полипов/аденом, время извлечения колоноскопа и уровень комфорта пациента [136]. Колоноскопия, проводимая с соблюдением стандартов качества, с использованием белого света и высокого разрешения (high definition, HD), в соответствии с современными рекомендациями, является предпочтительным методом исследования. При этом, как отмечено в руководстве BSG/ACPGBI, хромоэндоскопия (виртуальная, или основанная на физическом окрашивании), не имеет преимуществ перед HD-колоноскопией, проводимой в белом свете, за исключением случаев определения фенотипа, ассоциированного с множественными полипами [143].

Naanstra и соавт. опубликованы данные, свидетельствующие о том, что колоноскопия эффективна как метод профилактики при синдроме Линча, однако эти данные весьма ограничены, а публикации исследований, проведенных в странах Юго-Восточной Азии и России до настоящего времени отсутствуют [212]. Доказано, что диагностическая ценность колоноскопии (для целей профилактики рака) снижается при недостижении слепой кишки или недостаточной подготовке кишечника. Недостаточная подготовка кишечника снижает показатели выявления аденом и АА. В частности, как показано Bonnington и Rutter, неадекватный осмотр при индексной колоноскопии по причине недостаточной подготовки кишечника, приводит к трехкратному увеличению частоты пропущенных аденом размером 5 мм и менее. Поскольку не все эндоскопические отделения реально соответствуют стандартам экспертной эндоскопии, для лиц с высоким семейным риском целесообразно повторение колоноскопии в течение 3 месяцев после нерезультативной индексной процедуры [213] в центре, соответствующем стандартам качества экспертного эндоскопического центра. За последние годы в практику были

внедрены инновационные методы визуализации, призванные повысить частоту выявляемости патологических изменений толстой кишки, особенно маленького размера (менее 5 мм) и плоского строения. Известно, что при СЛ неполиповидные поражения обнаруживаются чаще, чем при спорадических случаях КРР [214]. В недавних рекомендациях ESGE, хромоэндоскопия, как с использованием физического окрашивания, так и виртуальная, рекомендована в качестве метода наблюдения при СЛ [215].

Данные когортных исследований из реальной клинической практики, в которых сравнивается эффективность колоноскопии в белом свете с хромоэндоскопией, свидетельствуют о некотором преимуществе в обнаружении аденом у пациентов с высоким семейным риском (63% и 19% соответственно) [216]. Инновационные методы – виртуальная хромоэндоскопия, узкоспектральная визуализация (NBI) и I-SCAN демонстрируют преимущество перед колоноскопией в белом свете в tandemных исследованиях; однако этот эффект не согласуется с данными метаанализа данных, полученных при исследовании пациентов с спорадическими случаями КРР [217]. В исследовании Matsumoto, сравнивающем различные методы визуализации, доказано преимущество хромоэндоскопии над колоноскопией в белом свете, аутофлуоресцентной и узкоспектральной визуализацией в обнаружении минимальных образований при аденоматозном полипозе [218]. Усовершенствованные методы визуализации облегчают постановку диагноза полипоза, в частности, при диагностике АСАП отмечена важность использования спрея с красителем для обнаружения образований, оценка которых включена в диагностические критерии. Аналогичные данные опубликованы Hurl, свидетельствующие о том, что идентификация зубчатых полипов улучшается при использовании спрея с красителем [219]. Таким образом, исследование в белом свете, отвечающим всем ключевым показателям эффективности колоноскопии, с практических позиций представляется недостаточным для пациентов с высоким семейным риском, за исключением пациентов с множественными полипами, где хромоэндоскопия имеет доказанное преимущество при определении фенотипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование представляет собой первое в Республике Казахстан исследование по оптимизации ранней диагностики КРР на основе комбинированного применения мультигенного тестирования и колоноскопии. Это также одно из первых популяционно-специфических исследований спектра и частоты патогенных генетических вариантов, выявленных в когорте пациентов с КРР и их условно здоровых родственников. На основании полученных результатов, данных современной литературы, а также ранее проведенных NGS исследований казахстанских пациентов [141] предложена платформа комплексной оценки генетического риска (включающая оценку семейного анамнеза, результатов МГТ и колоноскопии) и активной диагностической и лечебной тактики для условно здоровых родственников пациентов [220-222].

Целью данного диссертационного исследования явилось научное обоснование оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования. Способом достижения цели являлось комбинированное применение мультигенного тестирования и колоноскопии у пациентов с КРР и их кровных родственников. На основе NGS тестирования были определены спектр и частота патогенных генетических вариантов (мутаций), ассоциированных с КРР и другими видами рака и определены показания к колоноскопии у условно здоровых лиц. Данный подход позволил обнаруживать предопухолевые образования и ранние формы рака толстой кишки, проводить активную диагностическую и лечебную тактику, разработать алгоритмы персонализированного наблюдения лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

Исходя из поставленной цели и сформулированных задач были достигнуты результаты исследования, которые сформулированы в виде нижеследующих выводов.

Выводы

1. При изучении случаев агрегации колоректального рака в семьях пациентов, обнаружено, что все исследованные случаи не относятся к известным наследственным синдромам, причиной которых являются мутации в генах с высокой пенетрантностью (т.е. исследованные случаи имеют не синдромальную природу). Большая доля пациентов с КРР (9.7%) и другими видами рака (24.5%) в семейном анамнезе обуславливает необходимость стратификации пациентов по уровням риска и проведения мультигенного тестирования для обнаружения клинически значимых мутаций.

2. У 19.4% пациентов были обнаружены герминальные патогенные мутации; 53.3% носителей мутаций составили пациенты молодого возраста (18–44 лет). Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК (*CHEK2*, *BRCAl*), а также генах мисматч-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

3. Герминальные патогенные мутации были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, профили мутаций обнаружили соответствие с профилями пациентов по мутированным генам и по специфическим последовательностям ДНК. Анализ результатов колоноскопии выявил, что у 33.3% родственников-носителей патогенных мутаций, при колоноскопии обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке, у 9.5% родственников – ранние формы КРР.

4. Комбинированная оценка уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА не выявила их диагностической значимости в группе условно здоровых родственников-носителей патогенных мутаций пациентов с КРР.

5. Разработанная система оптимизации ранней диагностики колоректального рака позволяет определить регламент генетического скрининга и колоноскопического обследования условно здоровых лиц из группы наследственного риска.

Показатели научной новизны, теоретической значимости и практической ценности, выявленные в ходе исследования, позволили провести обобщенную итоговую оценку проделанной работы.

Впервые в Республике Казахстан изучены частота и спектр патогенных мутаций, ассоциированных с КРР и другими видами рака в группах пациентов с КРР и их условно здоровых родственников. В результате NGS исследования обнаружено 6 новых патогенных вариантов в генах *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и *EP3AM*, которые ранее не были индексированы в международных геномных базах данных. Высокая распространенность патогенных герминальных вариантов (19.4%), особенно среди молодых пациентов с колоректальным раком, подчеркивает как специфическую для популяции «генетическую архитектуру», так и неэффективность ранее применявшихся стратегий тестирования, основанных на фенотипе. Генетический скрининг методом NGS у пациентов с колоректальным раком и их родственников включает тестирование основного набора генов, достоверно ассоциированных с колоректальным раком, дополненного рядом генов, мутации в которых имеют клиническое значение и относительно распространены. Наше проспективное когортное исследование показало, что тестирование с использованием мультигенной панели, включающей гены, связанные с колоректальным раком, обеспечивает значительные клинические преимущества как для пациентов, так и для их родственников [223].

Одновременно относительно высокая распространенность герминальных мутаций, наблюдаемая в исследованной когорте, актуализирует вопрос о том, могут ли определенные варианты быть характерными для этнически гетерогенной популяции Казахстана. В недавних популяционных геномных исследованиях представлены результаты изучения генетической структуры казахстанских популяций. Например, исследования методом полногеномного секвенирования выявили уникальные закономерности генетического распределения вариантов в казахстанских популяциях по сравнению с европейскими и восточноазиатскими популяциями [224]. Ранее нами было

изучена связь патогенного варианта rs721048 в интроне гена *ENBP1* с развитием рака предстательной железы и КРР у лиц в казахской популяции [225]. Однако исследованные когорты имеют ограниченные размеры, и результаты их изучения не предоставляют достаточно информации для точной оценки частоты носительства редких патогенных вариантов, связанных с наследственными онкологическими синдромами. Необходимы более масштабные популяционные геномные исследования, чтобы определить, отражают ли наблюдаемые в данном исследовании частоты патогенных вариантов популяционно-специфическое значение, или же они обусловлены эффектами формирования выборки.

В практическом отношении ценность исследования заключается в результатах комбинированного применения мультигенного тестирования и колоноскопии у условно здоровых родственников пациентов. Данный подход впервые в Республике Казахстан позволил разработать и научно обосновать систему оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом [226]. Примечательно, что наиболее часто встречающиеся патогенные варианты наблюдались в генах *CHEK2* и *APC*, а также в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *BRCA1*. Предыдущие исследования показали, что патогенные варианты с.470T>C (p.Ile157Thr) и с.1100delC (p.Thr367MetfsTer15) в гене *CHEK2* определяют не только риск развития колоректального рака, но и риск развития рака молочной железы, предстательной железы и щитовидной железы, что делает их высокоинформативными предикторами развития данных видов рака у пациентов с КРР и их родственников в ходе долгосрочного наблюдения.

В результате проведения исследования получен также ряд данных, не входивших в задачи исследования, но представляющих практический интерес. В частности, обнаружено, что большинство (53.3%) носителей патогенных мутаций среди пациентов с КРР составили пациенты молодого возраста (18–44 лет). А также обнаружено, что средний возраст условно здоровых родственников пациентов составил 31.7 ± 1.7 лет, т.е. возраст ниже порога включения в национальную программу скрининга КРР. Данный факт доказывает необходимость внедрения системы персонализированной диагностики и наблюдения для условно здоровых родственников пациентов с КРР. Патогенные варианты с.470T>C (p.Ile157Thr) и с.1100delC (p.Thr367MetfsTer15) в гене *CHEK2* были обнаружены только у лиц русского происхождения. Данные мутации не были обнаружены среди пациентов-казахов несмотря на их численное преобладание в исследованной когорте. Отсутствие вариантов в гене *CHEK2* у лиц казахской национальности и их наличие среди лиц русской национальности может отражать историческую структуру популяции и возможный фаундер-эффект, а не различия в риске развития колоректального рака между индивидуумами, принадлежащими к различным этническим группам.

При проведении обобщенной итоговой оценки исследования обозначены связанные с темой исследования новые научные задачи и возможные пути продолжения исследуемой темы. Данные задачи обусловлены сложностью

«генетической архитектуры» КРР, различными путями молекулярного патогенеза при семейных и спорадических вариантах КРР, а также у лиц разных возрастных групп. Значимые патогенные варианты, выявленные в исследовании, относятся к нескольким категориям, с различной степенью установленной связи с колоректальным раком. Во-первых, мутации были обнаружены в хорошо изученных генах предрасположенности к колоректальному раку, в частности, в генах мисматч-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), являющихся этиологическим фактором синдрома Линча. Во-вторых, варианты были обнаружены в генах, включая *APC* и *MUTYH*, связанных с наследственными полипозными синдромами. Наконец, варианты были выявлены в нескольких генах предрасположенности к раку, участвующих в механизмах ответа на повреждение ДНК или супрессии опухолей (*CHEK2*, *BRCA1*, *TP53*, *WRN* и *NBN*). Хотя варианты в этих генах были обнаружены у пациентов с колоректальным раком, их прямой вклад в модуляцию риска развития заболевания остается неопределенным и требует дальнейшего исследования.

Дальнейшие исследования с использованием более крупных популяционных когорт будут иметь решающее значение для улучшения оценки риска и разработки стратегий генетического скрининга, специфичных для казахстанской популяции. Молекулярное тестирование опухолей, такое как анализ микросателлитной нестабильности или иммуногистохимическое исследование дефицита белков системы мисматч-репарации, проводилось не у всех пациентов, что отразилось на исходных данных пациентов в когорте исследования. Это ограничивает окончательную клиническую классификацию наследственных синдромов, а также является необходимым условием продолжения исследуемой темы.

Создание национального реестра семей с наследственными синдромами колоректального рака позволит осуществлять долгосрочное персонализированное наблюдение, облегчит систематическую оценку диагностики КРР на основе NGS и приведет к снижению заболеваемости.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Статистика злокачественных новообразований населения. Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии. Электронный информационный ресурс. 2026 г. <https://onco.kz/ru/>. 04.05.2026.
- 2 Mao R., Krautscheid P., Graham R.P., Ganguly A., Shankar S., Ferber M., Hegde M. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // Genetics in Medicine. – 2021. – Vol. 23, – iss. 10. – P. 1807–1817. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01207-9>.
- 3 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 г. № 174/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговому исследованию, а также правил, объема и периодичности проведениям данных исследований». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572>. 01.03.2026.
- 4 Esplin E.D., Snyder M.P. Genomic era diagnosis and management of hereditary and sporadic colon cancer // World Journal of Clinical Oncology. – 2014 – Vol5, iss. 5. –P. 1036-1047. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.1036.
- 5 Zhunussova G., Afonin G., Abdikerim S., Jumanov A., Perfilyeva A., Kaidarova D., Djansugurova L. Mutation Spectrum of Cancer-Associated Genes in Patients with Early Onset of Colorectal Cance // Frontiers in Oncology. – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 673. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00673>.
- 6 Samadder N.J., Uson P.S., Riegert-Johnson D., Boardman L., Borad M., Ahn D. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with colorectal adenocarcinoma: A multi-center prospective study // Molecular Genetics and Metabolism. – 2021. – Vol. 132. – P. S34-S35. [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(21\)00135-9](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(21)00135-9).
- 7 Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>. 01.03.2026.
- 8 Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 г. № 874 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023–2027 годы». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>. 01.03.2026.
- 9 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/today>. 15.04.2026.
- 10 World Cancer Research Fund. Colorectal cancer incidence. <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/colorectal-cancer-statistics/>. 15.04.2026.
- 11 Crude rate per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022. Colorectum. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&key=crude_rate&cancers=41. 15.04.2026.

- 12 OECD (2023), Health at a Glance 2023: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. [doi.org/10.1787/7a7afb35-en](https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2023_7a7afb35-en.html). https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2023_7a7afb35-en.html. 15.04.2026.
- 13 OECD/WHO (2020). Incidence, survival and mortality for colorectal cancer, in Health at a Glance: Asia/Pacific 2020: Measuring Progress Towards Universal Health Coverage, OECD Publishing, Paris. [doi.org/10.1787/3604edf9-en](https://www.oecd.org/en/publications/advancing-structural-reforms-in-oecd-countries_5kmh5gnsb937-en.html). https://www.oecd.org/en/publications/advancing-structural-reforms-in-oecd-countries_5kmh5gnsb937-en.html. 15.04.2026.
- 14 Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
- 15 Старостина М.А., Афанасьева З.А. Эпидемиология колоректального рака в Республике Татарстан // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 5 (89). – С. 32-37.
- 16 Murphy C.C., Harlan L.C., Lund J.L. et al. Patterns of colorectal cancer care in the United States: 1990–2010 // Journal of the National Cancer Institute. – 2015. – Vol. 107, iss. 10. doi: org/10.1093/jnci/djv198.
- 17 Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabasag C.J., Laversanne M., Vignat J., Ferlay J., Murphy N., Bray F. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN // Gut. – 2023 – Vol. 72, iss. 2. – P. 338-344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- 18 Human Development Reports. Human Development Index. 2023 Statistical Update. Kazakhstan. <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>. 01.03.2026.
- 19 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год
(статистические и аналитические материалы) / Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., и др. Под ред. Кайдаровой Д.Р. Алматы, 2020. – 226 с.
- 20 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год
(статистические и аналитические материалы) / Душимова З.Д., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., и др. Под ред. Кайдаровой Д.Р. Алматы, 2021. – 366 с.
- 21 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год (статистические и аналитические материалы) / Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., и др. Под редакцией Кайдаровой Д.Р. Алматы, 2022. – 384 с.
- 22 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы) / Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., и др. Под ред. Кайдаровой Д.Р. Алматы, 2023. – С. 430.
- 23 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год

(статистические и аналитические материалы) / Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Жылкайдарова А.Ж., и др. Под ред. Кайдаровой Д.Р. Алматы, 2024. – 410 с.

24 Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Мансурова А.Б. Эпидемиологические аспекты колоректального рака в Казахстане // Новости хирургии. – 2017. – Т.25. – № 4. – С. 394-403. doi:10.18484/2305-0047.2017.4.394.

25 Турбекова М.Н. Эпидемиология колоректального рака в Казахстане: дисс... доктора по профилю: 6D110200 (Общественное здоровье) / Высшая школа общественного здравоохранения. – Алматы, 2016. – 129 с.

26 Ossikbayeva S., Ishkinin Ye., Kaidarova D., Zhylkaidarova A., Seisenbayeva G., Baltayev N.. COVID – 19 pandemic shift colon cancer epidemiology in Kazakhstan. *Annals of Oncology. Colon Cancer.* –2024. – vol. 35. – Suppl. 1. S64.

27 Ishkinin Y., Kaidarova D., Nazarbek S., Zhylkaidarova A., Ossikbayeva S., Mussina K., Omarbayeva N. COVID – 19 pandemic shifted epidemiology for cancer screening sites: breast, cervix, colon, and rectum // *Frontiers in Oncology.* – 2025. – Vol. 14. 1481242. doi: 10.3389/fonc.2024.1481242.

28 Численность населения Республики Казахстан по отдельным этносам и возрастным группам (на начало 2025 г.). Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографическая статистика. Публикации. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/281562/>. 01.03.2025.

29 Vuik F.E, Nieuwenb S.A., Bardou M., Lansdorp-Vogelaar I., Dinis-Ribeiro M., Bento M. J., Zadnik V., Pellisé M., Esteban L., Kaminski M.F. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1820-1826. doi: [org/10.1136/gutjnl-2018-317592](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592).

30 Siegel R., Torre L. A., Soerjomataram I., Hayes R. B., Bray F., Weber T.K., Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – P. 2179-2185. doi:[org/10.1136/gutjnl-2019-319511](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319511).

31 Patel S.G., Karlitz J.J., Yen T., Lieu C.H., Boland C.R. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* – 2022. – Vol. 7. – P. 262-274. doi:[org/10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X).

32 Tomita N., Ishida H., Tanakaya K., Yamaguchi T., Kumamoto K., Toshiaki T., Hinoi T. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer // *International Journal of Clinical Oncology.* – 2021. – Vol. 26. – P. 1353–1419 doi:[org/10.1007/s10147-021-01881-4](https://doi.org/10.1007/s10147-021-01881-4).

33 Burt R.W. Colon Cancer Screening // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, iss. 3. – P. 837-853. doi: 10.1053/gast.2000.16508.

34 Jasperson K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. Hereditary and familial colon cancer // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 2044-2058. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.

- 35 Wong P., Verselis S.J., Garber J.E., Schneider K., DiGianni L., Stockwell D.H., Li F.P., Syngal S. Prevalence of early onset colorectal cancer in 397 patients with classic Li-Fraumeni syndrome // *Gastroenterology*. – 2006. Vol. 130, iss. 1. – P 73-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.014.
- 36 Hansen M.F., Johansen J., Sylvander A.E., Bjørnevoll I., Talseth-Palmer B.A., Lavik L.A.S., Xavier A., Engebretsen L.F., Scott R.J., Drabløs F., Sjursen W. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch Syndrome // *Clinical Genetics*. – 2017. – Vol. 92, iss. 4. – P. 405-414. [doi:org/10.1111/cge.12994](https://doi.org/10.1111/cge.12994).
- 37 Migliore L., Migheli F., Spisni R., Coppede F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2011. Art. number 792362. doi: 10.1155/2011/792362.
- 38 Bellido F., Pineda M., Aiza G., Valdés-Mas R., Navarro M., Puente D.A., Pons T., González S., Iglesias S., Darder E., Piñol V., Soto J.L., Valencia A., Blanco I., Urioste M., Brunet J., Lázaro C., Capellá G., Puente X.S., Valle L. *POLE* and *POLD1* mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance // *Genetics in Medicine*. – 2016. – Vol. 18. iss. 4. – P. 325-332. doi: 10.1038/gim.2015.75.
- 39 Bilyalov A., Danishevich A., Nikolaev S., Vorobyov N., Abramov I., Pismennaya E., Terehova S., Kosilova Y., Primak A., Stanoevich U. Novel Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Syndromes in a Highly Heterogeneous Cohort of Patients: Insights from Multigene Analysis // *Cancers*. – 2024. – Vol. – 16(1). Art. number 85. [doi:10.3390/cancers16010085](https://doi.org/10.3390/cancers16010085).
- 40 Sinicrope F. A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379 (8). – P. 764–773. doi:10.1056/NEJMcpl714533.
- 41 Win A.K., Jenkins M.A., Dowty J.G., Antoniou A.C., Lee A., Giles G.G., Buchanan D.D., Clendenning M., Rosty C., Ahnen D.J., Thibodeau S.N., Casey G., Gallinger S., Le Marchand L., Haile R.W., Potter J.D., Zheng Y., Lindor N.M., Newcomb P.A., Hopper J.L., MacInnis R.J. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2017. – Vol. 26, iss. 3. – P. 404-412. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0693.
- 42 Bonadona V., Bona T. B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome // *Journal of the American Medical Association*. –2011. – Vol. 305. – P. 2304–2310. doi:10.1001/jama.2011.743.
- 43 Potter John D. Colorectal Cancer: Molecules and Populations // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1999. – Vol. 91, No. 11. – P. 916-932.
- 44 da Silva F.C., Wernhoff P., Dominguez-Barrera C., Dominguez-Valentin M. Update on Hereditary Colorectal Cancer // *Anticancer Research*. – 2016. – Vol. 36. – P. 4399-4405. doi: 10.21873/anticanres.10983.

45 Carethers J.M., Stoffel E.M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, iss. 31. – P. 9253-61. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9253.

46 Sánchez-Tomé E., Rivera B., Perea J., Pita G., Rueda D., Mercadillo F., Canal A., Gonzalez-Neira A., Benitez J., Urioste M. Genome-wide linkage analysis and tumoral characterization reveal heterogeneity in familial colorectal cancer type X // *Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 50, iss. 6). – P. 657-66. doi: 10.1007/s00535-014-1009-0.

47 Goel A., Xicola R.M., Nguyen T.P., Doyle B.J., Sohn V.R., Bandipalliam P., Rozek L.S., Reyes J., Cordero C., Balaguer F., Castells A., Jover R., Andreu M., Syngal S., Boland C.R., Llor X. Aberrant DNA methylation in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. Iss. 5. – P. 1854-1862. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.035.

48 Kravochuck S.E., Church J.M. Hereditary non-polyposis colorectal cancer/Lynch syndrome in three dimensions // *ANZ Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 87, iss. 12. – P. 1006-1010. doi:10.1111/ans.13483.

49 Llor X., Pons E., Xicola R.M., Castells A., Alenda C., Piñol V., Andreu M., Castellví-Bel S., Payá A., Jover R., Bessa X., Girós A., Roca A., Gassull M.A. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11, iss. 20. – P. 7304-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0965.

50 Buchanan D., Tan Y.Y., Walsh M.D., Clendenning M., Metcalf A.M., Ferguson K., Arnold S.T., Thompson B.A., Lose F.A., Parsons M.T., Walters R.J., Pearson S.A., Cummings M., Oehler M.K. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA *MLH1* methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 90-100. doi: 10.1200/JCO.2013.51.2129.

51 Mas-Moya J., Dudley B., Brand R.E., Thull D., Bahary N., Nikiforova M.N., Pai R.K. Clinicopathological comparison of colorectal and endometrial carcinomas in patients with Lynch-Like syndrome versus patients with Lynch syndrome // *Human Pathology*. – 2015. – Vol. 46. – P. 1616-1625. doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.022.

52 Rhees J., Arnold M., Boland C.R. Inversion of exons 1-7 of the *MSH2* gene is a frequent cause of unexplained Lynch syndrome in one local population // *Familial Cancer*. – 2014. – Vol. 13. – P. 219-225. doi: 10.1007/s10689-013-9688-x.

53 Liu Q., Hesson L.B., Nunez A.C., Packham D., Williams R., Ward R.L., Sloane M.A. A cryptic paracentric inversion of *MSH2* exons 2-6 causes Lynch syndrome // *Carcinogenesis*. – 2016. – Vol. 37. – P. 10-17. doi: 10.1093/carcin/bgv154.

54 Mensenkamp A.R., Vogelaar I.P., van Zelst-Stams W.A.G., Goossens M., Ouchene H., Hendriks-Cornelissen S.J.B., Kwint M.P., Hoogerbrugge N., Nagtegaal I.D., Ligtenberg M.J.L. Somatic Mutations in *MLH1* and *MSH2* are a frequent cause

of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146. – P. 643-646. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.002.

55 Half E., Bercovich D., Rozen P. Familial adenomatous polyposis // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2009. – Vol. 4. – N. 1. – article 22. doi: 10.1186/1750-1172-4-22.

56 Bertario L., Russo A., Sala P., Varesco, M. Giarola, P. Mondini, M. et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21, N. 9. – P. 1698-1707. doi:10.1200/JCO.2003.09.118.

57 Nieuwenhuis M.H., Vasen H. F. A. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2007. – Vol. 61. – N. 2. – P. 153–161. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.004.

58 Sinha A., Tekkis P.P., Gibbons D.C., Phillips R.K., Clark S.K. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis // *Colorectal Disease*. – 2011. – Vol. 13(11). – P. 1222-1229. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x.

59 Albuquerque C., Cravo M., Cruz C., Lage P., Chaves P., Fidalgo P., Suspiro A., Nobre Leitão C. Genetic characterization of patients with multiple colonic polyps // *Journal of Medical Genetics*. – 2002. – Vol. 39, iss. 4. – P. 297-302. doi:10.1136/jmgen.39.4.297.

60 Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M. et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH* // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348(9). – P.791-799. doi: 10.1056/NEJMoa025283.

61 Sampson J.R., Jones N. MUTYH-associated polyposis // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 23. – N. 2. – P. 209-218. doi: 10.1016/j.bpg.2009.03.006.

62 Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – N. 7. – P. 975–986. doi: 10.1136/gut.2009.198499.

63 Calva D., Howe J. R. Hamartomatous polyposis syndromes // *Surgical Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 88. – N. 4. – P. 779–817. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002.

64 Cheah P.Y., Wong Yu. H., Chau Y. P. Germline bone morphogenesis protein receptor 1A mutation causes colorectal tumorigenesis in hereditary mixed polyposis syndrome // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104. – N. 12. – P. 3027–3033. doi:10.1038/ajg.2009.542.

65 Rubio C. A., Stemme S., Jaramillo E., Lindblom A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma // *Endoscopy*. 2006. – Vol. 38. – no. 3. – P. 266–270. doi: 10.1055/s-2006-925026.

66 Boparai K.S., Reitsma J.B., Lemmens V., van Os T.A.M., Mathus-Vliegen E.M.H. et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives in patients with

hyperplastic polyposis syndrome // Gut. – 2010. – Vol. 59(9). – P. 1222-1225. doi: 10.1136/gut.2009.200741.

67 Guarinos C., Sánchez-Fortún C., Rodríguez-Soler M., Alenda C., Payá A., Jover R. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects // World Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 18. – P. 2452-2461. doi:10.3748/wjg.v18.i20.2452.

68 Kalady M.F., Jarrar A., Leach B., LaGuardia L., O'Malley M., Eng C., Church J.M. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome // Disease of Colon and Rectum. – 2011. – Vol. 54. – P. 164-170. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fd4c15.

69 Short E., Thomas L.E., Hurley J., Jose S., Sampson J.R. Inherited predisposition to colorectal cancer: towards a more complete picture // Journal of Medical Genetics. – 2015. – Vol. 0. – P. 1-6. Published Online First: on August 21. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103298.

70 Leggett B., Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 2088-2100. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.066.

71 Palles C., Cazier J.B., Howarth K.M., Domingo E., Jones A.M., Broderick P., Kemp Z., Spain S.L., Guarino E., Salguero I., Sherborne A., Chubb D., Carvajal-Carmona L.G. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas // Nature Genetics. – 2013. – Vol. 45. – P. 136-144. doi: 10.1038/ng.2503.

72 Valle L., Hernández-Illán E., Bellido F., Aiza G., Castillejo A., Castillejo M.I., Navarro M., Seguí N., Vargas G., Guarinos C., Juárez M., Sanjuán X., Iglesias S., Alenda C. New insights into *POLE* and *POLD1* germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis // Human Molecular Genetics. – 2014. – Vol. 23. – P. 3506-3512. doi: 10.1093/hmg/ddu058.

73 Elsayed F.A., Kets C.M., Ruano D., van der Akker B., Mensenkamp A.R., Schrumpf M., Nielson M., Winjen J.T., Tops C.M., Ligtenberg M.J., Vasen H.F.A., Hes F.J., Morreau H., van Wezel T. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer // European Journal of Human Genetics. – 2015. – Vol. 23. – P. 1080-1084. doi: 10.1038/ejhg.2014.242.

74 Weren R.D., Ligtenberg M.J., Kets C.M., de Voer R.M., Verwiel E.T., Spruijt L., van Zelst-Stams W.A., Jongmans M.C., Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Hoischen A., Shendure J., Boyle E.A., Hoogerbrugge N. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer // Nature Genetics. – 2015. – Vol. 47. – P. 668-671. doi: 10.1038/ng.3287.

75 Перфильева А.В., Абдикерим С.Е., Касимуратова С.А., Скворцова Л.А., Жунусова Г.С., Хусаинова Э.М., Афонин Г.А., Бекманов Б.О., Джансугурова Л.Б. Анализ ассоциации метилирования промоторов генов *APC*, *MLH1* и *RASSF1A* с риском развития колоректального рака. //Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия биологическая и медицинская. – 2017. – № 2 (320). – С. 160-167.

76 Summers T., Langan R.C., Nissan A., Brücher B., Bilchik A., Protic M., Daumer M., Avital I., Stojadinovic A. Serum-Based DNA Methylation Biomarkers in Colorectal Cancer: Potential for Screening and Early Detection // Journal of Cancer. 2013. – Vol. 4(3). – P. 210-216. doi: [10.7150/jca.5839](https://doi.org/10.7150/jca.5839).

77 Cassinotti E., Melson J., Liggett T., Melnikov A., Yi Q., Replogle C., Mobarhan S., Boni L., Segato S., Levenson V. DNA methylation patterns in blood of patients with colorectal cancer and adenomatous colorectal polyps // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 131 (5). – P. 1153-1157. doi: 10.1002/ijc.26484.

78 Кузьминов А. М., Карпухин А. В., Сачков И. Ю., Чубаров Ю. Ю., Савельева Т. А. Клинико-генетические характеристики и лечебная тактика при ослабленной форме семейного аденоматоза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – N. 21. – N 3. – С. 80-85.

79 Djansugurova L., Zhunussova G., Khussainova E., Iksan O., Afonin G., Kaidarova D., Parker M.I. Association of *DCC*, *MLH1*, *GSTT1*, *GSTM1* and *TP 53* gene polymorphisms with colorectal cancer in Kazakhstan // Tumor Biology. – 2015. – Vol. 36. – iss. 1. – P. 279-289.

80 Grzymalski J.J., Elhanan G., Morales Rosado J.A., Smith E., Schlauch K.A., Read R., Rowan C., Slotnick N., Dabe S., Metcalf W.J., Lipp B., Reed H., Sharma L., Levin E., Kao J., Rashkin M., Bowes J., Dunaway K., Slonim A., Washington N., Ferber M., Bolze A., Lu J.T. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 8. – P. 1235-1239. doi: 10.1038/s41591-020-0982-5.

81 Fujita M., Liu X., Iwasaki Y., Terao Ch., Mizukami K., Kawakami E., Takata S., Inai Ch., Aoi T., Mizukoshi M., Maejima K., Hirata M., Murakami Y., Kamatani Y., Kubo M., Akagi K., Matsuda K., Nakagawa H., Momozawa Y. Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Vol. 20, iss. 9. – P. 2132-2141.e9. doi: [10.1053/j.gastro.2017.02.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.014)

82 Tung N., Stoffel E.M., Almhanna Kh., Arun B., Balmaña J., Cohen S.A., Idos G., Cragun D., Crew K.D., Lopez Gh., Domchek S., Chavarri-Guerra Y., Hall M.J., Pal T., Pirzadeh-Miller S., Pritchard C., Rana H.Q., Swami U., Vidal G.A. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients with Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – P. 2599-2615. doi: [10.1200/JCO.24.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00662).

83 Yamada A., Kondo T. Hereditary Colorectal Cancer: Clinical Implications of Genomic Medicine and Precision Oncology // Journal of the Anus Rectum and Colon. – 2025. – Vol. 9, iss. 2. – P. 167-178. doi: [org/10.23922/jarc.2025-001](https://doi.org/10.23922/jarc.2025-001).

84 Rohlin A., Rambech E., Kvist A., Törngren T., Eiengård F., Lundstam U., Zagoras T., Gebre-Medhin S., Borg Å., Björk J., Nilbert M., Nordling M. Expanding the genotype-phenotype spectrum in hereditary colorectal cancer by gene panel testing // Familial Cancer. – 2017. – Vol. 16, iss. 2. – P. 195-203. doi: 10.1007/s10689-016-9934-0.

85 Lieberman S., Walsh T., Schechter M., Adar T., Goldin E., Beeri R., Sharon N., Baris H., Ben Avi L., Half E., Lerer I., Shirts B.H., Pritchard C.C., Tomlinson I.,

King M.C., Levy-Lahad E., Peretz T., Goldberg Y. Features of Patients with Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of GREM1 and Implications for Screening and Surveillance // *Gastroenterology*. –2017. – Vol. 152, iss. 8. – P. 1876-1880.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.014.

86 Jaspersion K., Burt R.W. The Genetics of Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics in North America*. –2015. – Vol. 24, iss. 4. – P. 683-703. doi: 10.1016/j.soc.2015.06.006.

87 Liao H., Cai S., Bai Yu., Zhang B., Sheng Yu., Tong Sh., Cai J., Zhao F., Zhao X., Chen Sh., Zhang Ch., Gao J. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene variants and somatic second hits in colorectal cancer // *American Journal of Cancer Research*. – 2021. – Vol. 11, iss. 11. – P. 5571-5580.

88 Djursby M., Madsen M.B., Frederiksen J.H., Berchtold L.A., Therkildsen C., Willemoe G.L., Hasselby J.P., Wikman F., Okkels H., Skytte A.-B., Nilbert M., Wadt K., Gerdes A.-M., van Overeem Hansen T. New Pathogenic Germline Variants in Very Early Onset and Familial Colorectal Cancer Patients // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11. – Art. no. 566266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566266>.

89 Esteban-Jurado C., Garre P., Vila M., Lozano J.J., Pristoupilova A., Beltrán S., Abulí A., Muñoz J., Balaguer F., Ocaña T., Castells A., Piqué J.M., Carracedo A., Ruiz-Ponte C., Bessa X., Andreu M., Bujanda L., Caldés T., Castellví-Bel S. New genes emerging for colorectal cancer predisposition // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 28, iss. 20 (8). – P. 1961-1971. doi: 10.3748/wjg.v20.i8.1961.

90 Hall M.J., Forman A.D., Pilarski R., Wiesner G., Giri V.N. Gene panel testing for inherited cancer risk // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2014. – Vol. 12, iss. 9. – P. 1339-1346. doi: 10.6004/jnccn.2014.0128.

91 Mármol I., Sánchez-de-Diego C., Pradilla Dieste A., Cerrada E., Rodríguez Yoldi M.J. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, – iss. 197. doi: 10.3390/ijms18010197.

92 Ponz de Leon M., Benatti P., Borghi F., Pedroni M., Scarselli A., Di Gregorio C., Losi L., Viel A., Genuardi M., Abbati G., Rossi G., Menigatti M., Lamberti I., Ponti G., Roncucci L. Aetiology of colorectal cancer and relevance of monogenic inheritance // *Gut*. – 2004. – Vol. 53, iss. 1. – P. 115-122. doi: 10.1136/gut.53.1.115.

93 Grady W.M. Molecular basis for subdividing hereditary colon cancer? // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, iss. 12. – P. 1676-1678. doi: 10.1136/gut.2005.073221.

94 Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15, iss. 6. – P. 809-819. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.148.

95 Daca Alvarez M., Quintana I., Terradas M., Mur P., Balaguer F., Valle L. The Inherited and Familial Component of Early-Onset Colorectal Cancer // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, iss. 710. doi: org/10.3390/cells10030710.

96 Baltayev N., Abdikerim S., Afonin G., Kaidarova D., Zhunussova G. Pathogenic Germline Variants in Very Early Onset Colorectal Cancer Patients in Kazakhstan. *International Scientific Conference Life Sciences Today 2025 – Frontiers*

in Biomedicine: Infer, Innovate, Impact. Astana, Kazakhstan, September 17–19, 2025. Eurasian Journal of Applied Biotechnology. 2025. (3s). <https://doi.org/10.11134/btp.3s.2025.16>

97 Kastrinos F., Samadder N.J., Burt R.W. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158. – P. 389-403. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.029.

98 Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer // Journal of the American Medical Association Oncology. – 2017. – Vol. 3. – P. 464-471. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194.

99 Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158. – P. 341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.

100 Gupta S., Bharti B., Ahnen D.J. Potential impact of family history–based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer // Cancer. – 2020. – Vol. 126. – P. 3013-3020. doi: 10.1002/cncr.32851.

101 Hodan R., Gupta S., Weiss J.M., Axell L., Burke C.A., Chen L.M., Chung D.C., Clayback K.M., Felder S., Foda Z., Giardiello F.M., Grady W., Gustafson S., Hagemann A., Hall M.J., Hampel H., Idos G., Joseph N., Kassem N., Katona B. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2024. – Vol. 22, iss. 10. – P. 695-711. doi: 10.6004/jnccn.2024.0061.

102 Семьянихина А.В. Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.12. – М: НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина, 2020 – 24 с.

103 Schubert S.A., Morreau H., de Miranda N.F.C.C., van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer // Mutagenesis. – 2019. – Vol. 35. – P. 221-231. doi.org/10.1093/mutage/gez027.

104 Samadder N.J., Riegert-Johnson D., Boardman L., Rhodes D., Wick M., Okuno S. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome // Journal of the American Medical Association Oncology. – 2021. – Vol. 7, iss. 2. – P. 230-237. doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252.

105 Liu X., Takata S., Ashikawa K., Aoi T., Kosugi S., Terao C., Parrish N.F., Matsuda K., Nakagawa H., Kamatani Y., Kubo M., Momozawa Y. Prevalence and Spectrum of Pathogenic Germline Variants in Japanese Patients with Early-Onset Colorectal, Breast, and Prostate Cancer // Journal of Clinical Oncology. Precision Oncology. – 2020. – Vol. 4. – P. 183-191. doi.org/10.1200/PO.19.00224.

106 Coughlin S.E., Heald B., Farengo Clark D., Nielsen S.M., Hatchell K.E., Esplin E.D., Katona B.W. Multigene Panel Testing Yields High Rates of Clinically Actionable Variants Among Patients with Colorectal Cancer // Journal of Clinical Oncology. Precision Oncology. – 2022. – Vol. 6. – e2200517. doi:[10.1200/PO.22.00517](https://doi.org/10.1200/PO.22.00517).

107 Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B.J., Jones D., Zhao W., Yilmaz A., Miller K., Bacher J., Bigley C. Prospective statewide study of universal screening for hereditary colorectal cancer: The Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative // *Journal of Clinical Oncology. Precision Oncology*. – 2021. – Vol. 5. – P. 779-791. doi: 10.1200/PO.20.00525.

108 Esplin E.D., Yang Sh., Michalski S.T., Pineda Alvarez D.E., Lincoln S.E., Nissbaum R.L. Germline multigene panel testing in colorectal cancer: Precision therapy and clinical management implications // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 3582-3582. doi: [10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3582](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3582).

109 Rosenblum R.E., Ang C., Suckiel S.A., Soper E.R., Sigireddi M.R., Cullina S., Belbin G.M., Lucas A.L., Kenny E.E., Abul-Husn N.S. Lynch Syndrome-Associated Variants and Cancer Rates in an Ancestrally Diverse Biobank // *Journal of Clinical Oncology. Precision Oncology*. – 2020. – Vol. 4. – P. 20.00290. doi: 10.1200/PO.20.00290.

110 Fummey E., Navarro P., Plazzer J.P. Estimating cancer risk in carriers of Lynch syndrome variants in UK Biobank // *Journal of Medical Genetics*. – 2024. – Vol. 61, iss. 9. – P. 861-869. doi: 10.1136/jmg-2023-109791.

111 Lucci-Cordisco E., Risio M., Venesio T., Genuardi M. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes // *American Journal of Medical Genetics*. – 2013. – Vol. 161a. – P. 2777-2787. doi: 10.1002/ajmg.a.36253.

112 Rohlin A., Eiengard F., Lundstam U., Zagoras T., Nilsson S., Edsjo A., Pedersen J., Svensson J., Skullman S., Karlsson B.G., Bjork J., Nordling M. GREM1 and POLE variants in hereditary colorectal cancer syndromes // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2016. – Vol. 55. – P. 95-106. doi: 10.1002/gcc.22314.

113 Fernandez-Rozadilla C., Brea-Fernandez A., Bessa X., Alvarez Urturi C., Abuli A., Clofent J., Paya A., Jover R., Xicola R., Llor X., Andreu M., Castells A., Carracedo A., Castellvi-Bel S., Ruiz-Ponte C. BMPR1A mutations in early-onset colorectal cancer with mismatch repair proficiency // *Clinical Genetics*. – 2013. – Vol. 84. – P. 94-96. doi: 10.1111/cge.12023.

114 Yurgelun M.B., Allen B., Kaldate R.R., Bowles K.R., Judkins T., Kaushik P., Roa B.B., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Syngal S. Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients with Suspected Lynch Syndrome // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 604-613. – e620. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.006.

115 Gallego C.J., Shirts B.H., Bennette C.S., Guzauskas G., Amendola L.M., Horike-Pyne M., Hisama F.M., Pritchard C.C., Grady W.M., Burke W., Jarvik G.P., Veenstra D.L. Next-generation sequencing panels for the diagnosis of colorectal cancer and

polyposis syndromes: a cost-effectiveness analysis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – P. 2084-2091. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3665.

116 Kuzbari Z., Bandlamudi C., Loveday C., Garrett A., Mehine M., George A., Hanson H., Snape K., Kulkarni A., Allen S., Jezdic S., Ferrandino R., Westphalen C.B., Castro E., Rodon J., Mateo J., Burghel G.J., Berger M.F., Mandelker D., Turnbull C.

Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. iss. 3. P. 215-227. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.003.

117 Cullinane C.M., Creavin B., O'Connell E.P., Kelly L., O'Sullivan M.J., Corrigan M.A., Redmond H.P. Risk of colorectal cancer associated with BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis // *British Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 107. – P. 951-959. doi: 10.1002/bjs.11603.

118 Esteban-Jurado C., Franch-Exposito S., Munoz J., Ocana T., Carballal S., Lopez-Ceron M., Cuatre-Casas M., Vila-Casadesus M., Lozano J.J., Serra E., Beltran S., Brea-Fernandez A. The Fanconi anemia DNA damage repair pathway in the spotlight for germline predisposition to colorectal cancer // *European Journal of Human Genetics*. – 2016. – Vol. 24. – P. 1501-1505. doi: 10.1038/ejhg.2016.44.

119 Национальный центр биотехнологической информации Национального института здоровья США. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. 19.04.2026.

120 Поисковая система и база данных PubMed. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. 19.04.2026.

121 Полнотекстовая научная база данных издательства Elsevier. [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/). 19.04.2026.

122 Полнотекстовая научная база данных издательства Springer Nature. link.springer.com/. 19.04.2026.

123 Поисковая система и база данных British Medical Journal (The BMJ) <https://www.bmj.com/>. 19.04.2026.

124 База клинических генетических вариантов ClinVar Национального центра биотехнологической информации США. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. 19.04.2026.

125 Лейденская открытая база геномных вариантов (Leiden Open Variation Database, LOVD). <https://www.lovd.nl/>. 19.04.2026.

126 База данных Международного общества гастроинтестинальных наследственных опухолей (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours, InSiGHT). <https://www.insight-group.org/>. 19.04.2026.

127 База данных популяционно-генетических исследований Genome Aggregation Database. <https://gnomad.broadinstitute.org/>. 19.04.2026.

128 База данных популяционно-генетических исследований 1000 Genomes Project. <https://www.internationalgenome.org/>. 19.04.2026.

129 База данных популяционно-генетических исследований Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed). <https://topmed.nhlbi.nih.gov/>. 19.04.2026.

130 Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17(5). – P. 405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.

131 Инструкция производителя (Illumina) и характеристики платформы для массивного параллельного секвенирования http://products.illumina.com/products/trusight_cancer.html. 01.03.2026.

132 Международная база вариантов секвенирования Human Genome Variation Society (HGVS) www.varnomen.hgvs.org/. 01.03.2026.

133 База данных единичных нуклеотидных замен (SNP) Национального центра биотехнологической информации США <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. 01.03.2026.

134 Открытая онлайн база данных о соматических мутациях, обнаруживаемых при раке <https://www.cosmickb.org/>. 01.03.2026.

135 Thorvaldsdóttir H., Robinson J.T. and Mesirov J.P. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration // Briefings in Bioinformatics. – 2013. – Vol. 14. iss. 2. – P. 178-192. doi:[10.1093/bib/bbs017](https://doi.org/10.1093/bib/bbs017).

136 Kaminski M.F., Thomas-Gibson S., Bugajski M., Bretthauer M., Rees C.J., Dekker E., Hoff G., Jover R., Suchanek S., Ferlitsch M., Anderson J., Roesch T., Hultcranz R., Racz I., Kuipers E.J., Garborg K., East J.E., Rupinski M., Seip B., Bennett C., Senore C., Minozzi S., Bisschops R., Domagk D., Valori R., Spada C., Hassan C., Dinis-Ribeiro M., Rutter M.D. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5(3). – P. 309-334. doi: 10.1177/2050640617700014.

137 Dyussenbayev A. Age Periods of Human Life // Advances in Social Sciences Research Journal. – 2017. – Vol. 4, iss. 6. – P. 258-263. doi.org/10.14738/assrj.46.2924.

138 You Y.N., Borrás E., Chang K., Price B.A., Mork M., Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Bednarski B.K., Meric-Bernstam F., Vilar E. Detection of Pathogenic Germline Variants Among Patients with Advanced Colorectal Cancer Undergoing Tumor Genomic Profiling for Precision Medicine // Diseases of the Colon and Rectum. – 2019. – Vol. 62, iss. 4. – P. 429-437. doi: 10.1097/DCR.0000000000001322.

139 Gundin-Menendez S., Santos V., Parra-Robert M., et al. Serum CA 19.9 levels in patients with benign and malignant disease: correlation with the serum protein electrophoretic pattern // Anticancer Research. – 2019. – Vol. 39, iss. 2. – P. 1079–1083. doi:[10.21873/anticancer.13216](https://doi.org/10.21873/anticancer.13216)

140 Никитина А.В. Раково-эмбриональный антиген и особенности его использования в качестве онкомаркера // Современные аспекты лабораторной диагностики и инноваций в медицине. Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. М., 2018. – С. 58-59.

141 Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожаев А.А. Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака // Алматы, АО Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, НАО Казахский

национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, 2023 г. – 88 с. ISBN 978-601-246-743-7.

142 Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167>. 01.03.2026.

143 Monahan K.J., Bradshaw N., Dolwani S., Desouza B., Dunlop M.G., East J.E., Ilyas M., Kaur A., Laloo F., Latchford A., Rutter M.D., Tomlinson I. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) // Gut. – 2020. – Vol. 69. – P. 411-444. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915>.

144 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2023 — May 30, 2023. <https://www.ungenetistapertutti.it/wp-content/uploads/2024/05/NCCN-Genetic-Familial-High-Risk-Assessment-Colorectal-2023.pdf>. 15.04.2026.

145 Афонин Г.А., Балтаев Н.А., Кайдарова Д.Р., Абабакриев А.К., Калменова П.Б. Клинико-фенотипические варианты наследственного и sporadic колоректального рака у больных молодого возраста //Онкология и радиология Казахстана. – 2021. – №2 (60). – с.9-21.

146 Siegel R.L., Fedewa S.A., Anderson W.F., Miller K.D., Ma J., Rosenberg P.S., Jemal A. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013 // Journal of the National Cancer Institute. – 2017. – Vol. 109, iss. 8. doi: 10.1093/jnci/djw322.

147 Chang, P.-Y.; Chang, S.-C.; Wang, M.-C.; Chen, J.-S.; Tsai, W.-S.; You, J.-F.; Chen, C.-C.; Liu, H.-L.; Chiang, J.-M. Pathogenic Germline Mutations of DNA Repair Pathway Components in Early-Onset Sporadic Colorectal Polyp and Cancer Patients // Cancers. – 2020. – Vol. 12, 3560. <https://doi.org/10.3390/cancers12123560>

148 Афонин Г.А. Молекулярно-генетический анализ развития колоректального рака у больных в возрасте до 50 лет. Дисс. ...докт. философии (PhD). Специальность 6D110100 – Медицина. Алматы, 2022 г.

149 Deen K.I., Silva H., Deen R., Chandrasinghe P.C. Colorectal cancer in the young, many questions, few answers // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2016. – Vol. 8, iss. 6. – P. 481-488. doi: 10.4251/wjgo.v8.i6.481.

150 Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 3. – с. 19-25.

151 Li X., Hu M., Wang Z., Liu M., Chen Y. Prevalence of diverse colorectal polyps and risk factors for colorectal carcinoma in situ and neoplastic polyps // Journal of Translational Medicine. – 2024. – Vol. 22, iss. 1. – 361. doi: 10.1186/s12967-024-05111-z.

152 Ejtehadi F., Taghavi A.R., Ejtehadi F., Shahramian I., Niknam R., Moini M., Tahani M. Prevalence of Colonic Polyps Detected by Colonoscopy in Symptomatic Patients and Comparison Between Different Age Groups. What Age Should be

Considered for Investigation? // Polish Journal of Surgery. – 2023. – Vol. 96, iss. 1. – P. 15-21. doi: 10.5604/01.3001.0053.3997.

153 Hilmi M.N. The prevalence and histopathological types of colonic polyps removed during colonoscopy in tertiary hospital center: A four-year retrospective study // Iraq Journal of Community Medicine. – 2025. – Vol. 38. – P. 123-128. doi: 10.4103/IRJCM.IRJCM.

154 Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Колесников В.Е., Милакин А.Г. Первично-множественный колоректальный рак: возможности миниинвазивных оперативных вмешательств // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 38-42.

155 Подольский В.В., Станоевич У., Подольская Е.А. Организационные особенности выявления вторичного метастатического первично-множественного колоректального рака в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией // Наука и инновации в медицине. – 2024. – Т. 9. – №3. – С. 210-215. doi: [10.35693/SIM631463](https://doi.org/10.35693/SIM631463).

156 Bychkovsky B.L., Lo M.T., Yussuf A., Horton C., Richardson M., LaDuca H., Garber J.E., Rana H.Q. Prevalence and spectrum of pathogenic variants among patients with multiple primary cancers evaluated by clinical characteristics // Cancer. – 2022. – Vol. 128, iss. 6. – P. 1275-1283. doi: 10.1002/cncr.34056.

157 Jung Y.S., Song H., Tran M.T.X., Park B., Moon C.M. Association between A Family History of Colorectal Cancer and the Risk of Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. Iss. 10. – 1566. doi: 10.3390/jpm12101566.

158 Keivanlou M.H., Amini-Salehi E., Joukar F., Letafatkar N., Habibi A., Norouzi N., Vakilpour A., Aleali M.S., Rafat Z., Ashoobi M.T., Mansour-Ghanaei F., Hassanipour S. Family history of cancer as a potential risk factor for colorectal cancer in EMRO countries: a systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – 17457. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44487-8>.

159 Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk // American Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 96, iss. 10. – P. 2992-3003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x.

160 Edwards E., Lucassen A. The impact of cancer pathology confirmation on clinical management of a family history of cancer // Familial Cancer. – 2011. – Vol. 10. iss. 2. – P. 373-380. doi: 10.1007/s10689-010-9407-9.

161 Lubbe S.J., Webb E.L., Chandler I.P., Houlston R.S. Implications of familial colorectal cancer risk profiles and microsatellite instability status // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, iss. 13. – P. 2238-2244. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3364.

162 Win A.K., Buchanan D.D., Rosty C., MacInnis R.J., Dowty J.G., Dite G.S., Giles G.G., Southey M.C., Young J.P., Clendenning M., Walsh M.D., Walters R.J., Boussioutas A., Smyrk T.C., Thibodeau S.N., Baron J.A., Potter J.D., Newcomb P.A., Le Marchand L., Haile R.W., Gallinger S., Lindor N.M., Hopper J.L., Ahnen D.J., Jenkins M.A. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives // Gut. – 2015. – Vol. 64, iss. 1. – P. 101-110. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306567.

163 Graff R.E., Möller S., Passarelli M.N., Witte J.S., Skytthe A., Christensen K., Tan Q., Adami H.O., Czene K., Harris J.R., Pukkala E., Kaprio J., Giovannucci E.L., Mucci L.A., Hjelmborg J.B. Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15. iss. 8. – P. 1256-1264. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.041.

164 Tanikawa C., Kamatani Y., Takahashi A., Momozawa Y., Leveque K., Nagayama S., Mimori K., Mori M., Ishii H., Inazawa J., Yasuda J., Tsuboi A., Shimizu A., Sasaki M., Yamaji T., Sawada N., Iwasaki M., Tsugane S., Naito M., Wakai K., Koyama T., Takezaki T., Yuji K., Murakami Y., Nakamura Y., Kubo M., Matsuda K. GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12 // *Carcinogenesis*. – 2018. – Vol. 39. iss. 5. – P. 652-660. doi: 10.1093/carcin/bgy026.

165 Hampel H., Pearlman R., Beightol M., Zhao W., Jones D., Frankel W.L., Goodfellow P.J., Yilmaz A., Miller K., Bacher J., Jacobson A., Paskett E., Shields P.G., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Shirts B.H., Pritchard C.C. Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients with Colorectal Cancer // *Journal of the American Medical Association Oncology*. – 2018. – Vol. 4, iss. 6. – P. 806-813. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0104.

166 Jiang W., Cai M.Y., Li S.Y., Bei J.X., Wang F., Hampel H., Ling Y.H., Frayling I.M., Sinicrope F.A., Rodriguez-Bigas M.A., Dignam J.J., Kerr D.J., Rosell R., Mao M., Li J.B. Universal screening for Lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features // *International Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 144, iss. 9. – P. 2161-2168. doi: 10.1002/ijc.32044.

167 Valle L., Vilar E., Tavtigian S.V., Stoffel E.M. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine // *The Journal of Pathology*. – 2019. – Vol. 247, iss. 5. – P. 574-588. doi: 10.1002/path.5229.

168 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal. Version 3.2019. – P. 8-87. www.henryford.com/-/media/files/henry-ford/hcp/pathology/nccn-genetics-colon.pdf. 01.03.2026.

169 Панель ColoNext для выявления пациентов с наследственным риском колоректального рака и/или полипов. www.ambrygen.com/providers/genetic-testing/6/oncology/colonext/. 01.03.2026.

170 Cavestro G.M., Mannucci A., Balaguer F., Hampel H., Kupfer S.S., Repici A., Sartore-Bianchi A., Seppälä T.T., Valentini V., Boland C.R., Brand R.E., Buffart T.E., Burke C.A., Caccialanza R., Cannizzaro R., Cascinu S., Cercek A., Crosbie E.J., Danese S., Dekker E., Daca-Alvarez M. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT) International Management Guidelines // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 21, iss. 3. – P. 581-603.e33. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.006.

171 Frostberg E., Petersen A.H., Bojesen A., Rahr H.B., Lindebjerg J., Rønlund K. The Prevalence of Pathogenic or Likely Pathogenic Germline Variants in a Nationwide Cohort of Young Colorectal Cancer Patients Using a Panel of 18 Genes

Associated with Colorectal Cancer // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, iss. 20: 5094. doi: 10.3390/cancers13205094.

172 Roht L., Tooming M., Rekker K., Roomere H., Toome K., Murumets Ü., Šamarina U., Ōunap K., Kahre T. The prevalence of germline pathogenic variants in Estonian colorectal cancer patients: results from routine clinical setting 2016-2021 // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13: 1020543. doi: 10.3389/fgene.2022.1020543.

173 DeRycke M.S., Gunawardena S., Balcom J.R., Pickart A.M., Waltman L.A., French A.J., McDonnell S., Riska S.M., Fogarty Z.C., Larson M.C., Middha S., Eckloff B.W., Asmann Y.W., Ferber M.J., Haile R.W., Gallinger S., Clendenning M., Rosty C., Win A.K., Buchanan D.D., Hopper J.L., Newcomb P.A., Le Marchand L., Goode E.L., Lindor N.M., Thibodeau S.N. Targeted sequencing of 36 known or putative colorectal cancer susceptibility genes // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2017. – Vol. 5, iss. 5. – P. 553-569. doi: 10.1002/mgg3.317.

174 Mauri G., Puzzono M., Mannucci A., Gaudioso F., Mittal H., Mosca L., Burgio V., Ghezzi S., Ronzoni M., Mariano S., Rosati R., Monti L., Cavallari U., Sartore-Bianchi A., Siena S., Cavestro G.M. Germline genomic profiling of patients with early-onset colorectal cancer // *ESMO Gastrointestinal Oncology*. – 2025. – Vol. 8: 100182. doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100182.

175 Gray P. N., Tsai P., Chen D., Wu S., Hoo J., Mu W., Li B., Vuong H., Lu H., Batth N., Willett S., Uyeda L., Shah S., Terdiman J. TumorNext-Lynch-MMR: a comprehensive next generation sequencing assay for the detection of germline and somatic mutations in genes associated with mismatch repair deficiency and Lynch syndrome // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – P. 20304-20322. doi.org/10.18632/oncotarget.24854.

176 Poliani L., Greco L., Barile M., Dal Buono A., Bianchi P., Basso G., Giatti V., Genuardi M., Malesci A., Laghi L. Canonical and uncanonical pathogenic germline variants in colorectal cancer patients by next-generation sequencing in a European referral center // *ESMO Open*. – 2022. – Vol. 7, iss. 6:100607. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100607.

177 Mangold E., Pagenstecher C., Friedl W., Mathiak M., Buettner R., Engel C., Loeffler M., Holinski-Feder E., Müller-Koch Y., Keller G., Schackert H.K., Krüger S., Goecke T., Moeslein G., Kloor M., Gebert J., Kunstmann E., Schulmann K., Rüschoff J., Propping P. Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 German families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *International Journal of Cancer*. –2005. – Vol. 116, iss. 5. Pp. 692-702. doi: 10.1002/ijc.20863.

178 Iordache P.D., Mates D., Gunnarsson B., Eggertsson H.P., Sulem P., Benonisdottir S., Csiki I.E., Rascu S., Radavoi D., Ursu R., Staicu C., Calota V., Voinoiu A., Jinga M., Rosoga G., Danau R., Sima S.C., Badescu D., Suci N., Radoi V., Mates I.N., Dobra M., Nicolae C., Kristjansdottir S., Jonasson J.G., Manolescu A., Arnadottir G., Jensson B., Jonasdottir A., Sigurdsson A., le Roux L., Johannsdottir H., Rafnar T., Halldorsson B.V., Jinga V., Stefansson K. Identification of Lynch syndrome risk variants in the Romanian population // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. –2018. – Vol. 22, iss. 12. –P. 6068-6076. doi: 10.1111/jcmm.13881.

- 179 Park K., Chang D., Kim H., Kim J-W. Germline Variants in MLH1, MSH2, and MSH6 in Korean Patients with Lynch Syndrome // *Laboratory Medicine Online*. – 2018. – Vol. 8. – N. 4. – P. 156-166. <https://doi.org/10.3343/lmo.2018.8.4.156>
- 180 Shirts B.H., Konnick E.Q., Upham S., Walsh T., Ranola J.M.O., Jacobson A.L., King M.C., Pearlman R., Hampel H., Pritchard C.C. Using Somatic Mutations from Tumors to Classify Variants in Mismatch Repair Genes // *The American Journal of Human Genetics*. – 2018. – Vol. 103, iss. 1. – P. 19-29. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.05.001.
- 181 Morris B., Hughes E., Rosenthal E., Gutin A., Bowles K.R. Classification of genetic variants in genes associated with Lynch syndrome using a clinical history weighting algorithm // *BMC Genetics*. – 2016. – Vol. 17, iss. 1:99. doi: 10.1186/s12863-016-0407-0.
- 182 Thompson B.A., Spurdle A.B., Plazzer J.P., Greenblatt M.S., Akagi K., Al-Mulla F., Bapat B., Bernstein I., Capellá G., den Dunnen J.T., du Sart D., Fabre A., Farrell M.P., Farrington S.M., Frayling I.M., Frebourg T., Goldgar D.E., Heinen C.D., Holinski-Feder E., Kohonen-Corish M., Robinson K.L., Leung S.Y., Martins A. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database // *Nature Genetics*. – 2014. – Vol. 46, iss. 2. –P. 107-115. doi: 10.1038/ng.2854.
- 183 Rebuzzi F., Ulivi P., Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, iss. 3:2137. doi: 10.3390/ijms24032137.
- 184 Zhang S., Qin H., Lv W., Luo S., Wang J., Fu C., Ma R., Shen Y., Chen S., Wu L. Novel and reported APC germline mutations in Chinese patients with familial adenomatous polyposis // *Gene*. –2016. – Vol. 577. iss. 2. – P. 187-192. doi: 10.1016/j.gene.2015.11.034.
185. Olkinuora A.P., Peltomäki P.T., Aaltonen L.A., Rajamäki K. From APC to the genetics of hereditary and familial colon cancer syndromes // *Human Molecular Genetics*. –2021. – Vol. 30, iss. R2: R206-R224. doi: 10.1093/hmg/ddab208.
- 186 González S., Blanco I., Campos O., Julià M., Reyes J., Llompart A., Cabeza E., Germà J.R., Obrador A., Capellá G. Founder mutation in familial adenomatous polyposis (FAP) in the Balearic Islands// *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2005. – Vol. 158, iss. 1. –P. 70-74. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2004.07.003.
- 187 Carr J.C., Dahdaleh F.S., Wang D., Howe J.R. Germline mutations in SMAD4 disrupt bone morphogenetic protein signaling // *Journal of Surgical Research*. – 2012. – Vol. 174, iss. 2. –P. 211-214. doi: 10.1016/j.jss.2011.11.008.
- 188 Gomez-Puerto M.C., Iyengar P.V., García de Vinuesa A., Ten Dijke P., Sanchez-Duffhues G. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease // *The Journal of Pathology*. – 2019. – Vol. 247, iss. 1. –P. 9-20. doi: 10.1002/path.5170.
- 189 Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Stolte M., Entius M.M., Loff S., Back W., Kaufmann A., Keller K.M., Blaas S.H., Siebert R., Vogt S., Spranger S., Holinski-Feder E., Sunde L., Propping P., Friedl W. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis

syndrome // Journal of Medical Genetics. –2007. –Vol. 44, iss. 11. –P. 702-709. doi: 10.1136/jmg.2007.052506.

190 Cao K., Plazzer J.P., Macrae F. SMAD4 variants and its genotype-phenotype correlations to juvenile polyposis syndrome // Hereditary Cancer in Clinical Practice. – 2023. – Vol. 21, iss. 1:27. doi: 10.1186/s13053-023-00267-z.

191 Vautier S., Mauillon J., Parodi N., Bou J., Kasper E., Manase S., Houdayer C., Baert-Desurmont S. SMAD4 mosaicism in juvenile polyposis: Essential contribution of somatic analysis in diagnosis // American Journal of Medical Genetics. Part A. –2024. –Vol. 194, iss. 9:e63648. doi: 10.1002/ajmg.a.63648.

192 D'Agostino V.G., Minoprio A., Torrerì P., Marinoni I., Bossa C., Petrucci T.C., Albertini A.M., Ranzani G.N., Bignami M., Mazzei F. Functional analysis of MUTYH mutated proteins associated with familial adenomatous polyposis // DNA Repair (Amst). –2010. – Vol. 9, iss. 6. –P. 700-707. doi: 10.1016/j.dnarep.2010.03.008.

193 Komine K., Shimodaira H., Takao M., Soeda H., Zhang X., Takahashi M., Ishioka C. Functional Complementation Assay for 47 MUTYH Variants in a MutY-Disrupted Escherichia coli Strain // Human Mutation. – 2015. –Vol. 36, iss. 7. –P. 704-711. doi: 10.1002/humu.22794.

194 Park J.E., Lee T., Cho E.H., Jang M.A., Won D., Park B., Ki C.S., Kong S.Y. Carrier Frequency and Incidence of *MUTYH*-Associated Polyposis Based on Database Analysis in East Asians and Koreans // Annals of Laboratory Medicine. – 2025. – Vol. 45, iss. 1. –P. 77-84. doi: 10.3343/alm.2024.0242.

195 Aretz S., Genuardi M., Hes F.J. Clinical utility gene card for: *MUTYH*-associated polyposis (MAP), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) - update 2012 // European Journal of Human Genetics. –2013. –Vol. 21, iss.1. doi: 10.1038/ejhg.2012.163.

196 Hemker S.L., Marsh A., Hernandez F., Glick E., Clark G., Bashir A., Jiang K., Kitzman J.O. Saturation mapping of *MUTYH* variant effects using DNA repair reporters // American Journal of Human Genetics. –2025. – Vol. 112, iss. 9. –P. 2010-2026. doi: 10.1016/j.ajhg.2025.07.005.

197 Nielsen M., Joerink-van de Beld M.C., Jones N., Vogt S., Tops C.M., Vasen H.F., Sampson J.R., Aretz S., Hes F.J. Analysis of *MUTYH* genotypes and colorectal phenotypes in patients with *MUTYH*-associated polyposis // Gastroenterology. –2009. –Vol. 136, iss. 2. –P. 471-476. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.056.

198 Reznick Levi G., Goldberg Y., Segev H., Maza I., Gorelik Y., Laish I., Levi Z., Kedar I., Naftali Nathan S., Sharon Swartzman N., Abu Freha N., Paritsky M., Rennert G., Baris Feldman H., Paperna T., Weiss K., Half E.E. High prevalence of *MUTYH* associated polyposis among minority populations in Israel, due to rare founder pathogenic variants // Digestive and Liver Disease. –2023. –Vol. 55, iss. 7. –P. 880-887. doi: 10.1016/j.dld.2023.01.151.

199 Heczko L., Hlaváč V., Holý P., Dvořák P., Liška V., Vyčítal O., Fiala O., Souček P. Prognostic potential of whole exome sequencing in the clinical management of metachronous colorectal cancer liver metastases // Cancer Cell International. –2023. –Vol. 23, iss. 1:295. doi: 10.1186/s12935-023-03135-x.

200 Yang Y., Chen J., Peng H., Xiao Z., Xu W., Zheng M., Li Z., Cao P. Mutational profile evaluates metastatic capacity of Chinese colorectal cancer patients, revealed by whole-exome sequencing // *Genomics*. – 2024. – Vol. 116: 110809. doi: 10.1016/j.ygeno.2024.110809.

201 Valle L., de Voer R.M., Goldberg Y., Sjursen W., Försti A., Ruiz-Ponte C., Caldés T., Garré P., Olsen M.F., Nordling M., Castellvi-Bel S., Hemminki K. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis // *Molecular Aspects of Medicine*. –2019. –Vol. 69. –P. 10–26. doi: 10.1016/j.mam.2019.03.001.

202 Xavier A., Scott R.J., Talseth-Palmer B. Exome sequencing of familial adenomatous polyposis-like individuals identifies both known and novel causative genes // *Clinical Genetics*. –2021. –Vol. 100. –P. 478–483. doi: 10.1111/cge.14029.

203 Seagle H., Keller S., Tavtigian S., Horton C., Holowaty A. Clinical Multigene Panel Testing Identifies Racial and Ethnic Differences in Germline Pathogenic Variants Among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – P. 4279-4289. doi: [10.1200/JCO.22.02378](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02378).

204 Н.А.Балтаев, Г.А.Афонин, Г.С.Жунусова, Д.Р.Кайдарова, В.Ю.Белоусов. Мультигенное тестирование в генетическом скрининге наследственного и sporadического колоректального рака. Обзор литературы. // *Онкология и радиология Казахстана*. 2025. – №3 (77). – с. 96-103. doi: <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2025-3-77-522>.

205 Morois S., Cottet V., Racine A., Clavel-Chapelon F., Carbonnel F., Bastide N., Boutron-Ruault M.C. Colonoscopy reduced distal colorectal cancer risk and excess cancer risk associated with family history // *Cancer Causes and Control*. –2014. –Vol. 25, iss. 10. – P.1329-1336. doi: 10.1007/s10552-014-0438-7.

206 Brenner H., Hoffmeister M., Stegmaier C., Brenner G., Altenhofen L., Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, iss. 11. – P. 1585-1589. doi: 10.1136/gut.2007.122739.

207 Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Hunter D.J., Speizer F.E., Willett W.C. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331, iss. 25. – P.1669-74. doi: 10.1056/NEJM199412223312501.

208 Gupta A., Samadder J., Elliott E., Sethi S., Schoenfeld P. Prevalence of adenomas and advanced adenomas in patients in the 40- to 49-year age group undergoing screening colonoscopy because of a family history of adenoma/polyp in a first-degree relative // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, iss. 4. – P.705-11. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.046.

209 Mesher D., Dove-Edwin I., Sasieni P., Vasen H., Bernstein I., Royer-Pokora B., Holinski-Feder E., Lalloo F., Evans D.G., Forsberg A., Lindblom A., Thomas H. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer // *International Journal of Cancer*. –2014. – Vol.134, iss. 4. – P. 939-947. doi: 10.1002/ijc.28397.

210 Forsberg A.M., Hagel E., Jaramillo E., Rubio C.A., Björck E., Lindblom A. Predicting Outcome in Colonoscopic High-risk Surveillance // *Anticancer Research*. – 2015. – Vol.35, iss. 9. – P.4813-9. PMID: 26254372.

211 Dove-Edwin I., de Jong A.E., Adams J., Mesher D., Lipton L., Sasieni P., Vasen H.F., Thomas H.J. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, iss. 7. – P.1995-2000. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.018.

212 Haanstra J.F., Vasen H.F., Sanduleanu S., van der Wouden E.J., Koornstra J.J., Kleibeuker J.H., de Vos Tot Nederveen Cappel W.H. Quality colonoscopy and risk of interval cancer in Lynch syndrome // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2013. – Vol. 28, iss. 12. – P.1643-1649. doi: 10.1007/s00384-013-1745-2.

213 Bonnington S.N., Rutter M.D. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, iss. 6. – P.1925-34. doi: 10.3748/wjg.v22.i6.1925.

214 Rondagh E.J., Gulikers S., Gómez-García E.B., Vanlingen Y., Detisch Y., Winkens B., Vasen H.F., Masclee A.A., Sanduleanu S. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome // *Endoscopy*. – 2013. – Vol. 45, iss. 4. – P. 257-264. doi: 10.1055/s-0032-1326195.

215 Bisschops R., East J.E., Hassan C., Hazewinkel Y., Kamiński M.F., Neumann H., Pellisé M., Antonelli G., Bustamante Balen M., Coron E., Cortas G., Iacucci M., Yuichi M., Longcroft-Wheaton G., Mouzyka S., Pilonis N., Puig I., van Hooft J.E., Dekker E. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019 // *Endoscopy*. – 2019. – Vol.51, iss. 12. – P.1155-1179. doi: 10.1055/a-1031-7657.

216 McGowan L., Hopkins L., Monahan K. PWE-362 Detection of neoplasia using dye spray chromoendoscopy in patients with a high risk of familial colorectal cancer // *Gut*. – 2015. – Vol. 64:A369-A370. <https://www.dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309861.808>

217 Ket S.N., Bird-Lieberman E., East J.E. Electronic imaging to enhance lesion detection at colonoscopy // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 25, iss. 2. – P. 227-42. doi: 10.1016/j.giec.2014.11.011.

218 Matsumoto T., Esaki M., Fujisawa R. Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis // *Disease of Colon and Rectum*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1160-1165.

219 Hurt C., Ramaraj R., Farr A., Morgan M., Williams N., Philips C.J., Williams G.T., Gardner G., Porter C., Sampson J., Hillier S., Heard H., Dolwani S.; CONSCOP Clinical Research Consortium. Feasibility and economic assessment of chromocolonoscopy for detection of proximal serrated neoplasia within a population-based colorectal cancer screening programme (CONSCOP): an open-label, randomised controlled non-inferiority trial // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2026. – Vol. 11, iss. 2:e1. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00366-8.

220 Балтаев Н.А., Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Жунусова Г.С., Абдикерим С.Е., Джансугурова Л.Б., Абабакриев А.К., Калменова П.Б. Спектр патогенных мутаций у молодых больных колоректальным раком. Сборник тезисов VIII съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан с международным участием (г. Туркестан, 14-16 октября 2021 г.) //Онкология и радиология Казахстана. Спецвыпуск. Ноябрь 2021 г. – с. 23.

221 Балтаев Н.А., Афонин Г.А. Клиническая эффективность лапароскопических операций при колоректальном раке в условиях регионального онкологического центра. Сборник тезисов VIII Съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием (16 октября 2021 г., г. Туркестан) // Онкология и радиология Казахстана. Спецвыпуск. Октябрь 2021 г. – с. 90.

222 Н.А.Балтаев, Г.А.Афонин, Д.Р.Кайдарова, Г.С.Жунусова, С.Е.Абдикерим, Л.Б.Джансугурова, А.Б.Оразбаев, А.К.Садвакасова, А.К.Абабакриев. Оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Сборник тезисов IX съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан с международным участием (г. Астана, 26-27 октября 2023 г.) //Онкология и радиология Казахстана. Спецвыпуск. Ноябрь 2023 г. – с. 24-25.

223 Nurlan Baltayev, Saltanat Abdikerim, Georgiy Afonin, Arsen Rasulov, Aigul Zhunussova, Dilyara Kaidarova, Gulnur Zhunussova. Germline Pathogenic Variant Spectrum and Prevalence Among Colorectal Cancer Patients Undergoing Multigene Panel Testing in Kazakhstan. Scientific Reports. 2026. – Vol. 16. – No. 17303. – 11 P. doi.org/10.1038/s41598-026-48078-1.

224 Kairov U., Molkenov A., Sharip A., Rakhimova S., Seidualy M., Rhie A., Kozhamkulov U., Zhabagin M., Kim J.I., Lee J.H., Terwilliger J.D., Seo J.S., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Whole-Genome Sequencing and Genomic Variant Analysis of Kazakh Individuals // Frontiers in Genetics. – 2022. – Vol. 13:902804. doi: 10.3389/fgene.2022.902804.

225 Romanova, M.; Abdikerim, S.; Dauey, K.; Gassanov, Z.; Baltayev, N.; Satymbayev, S.; Zhunussova, A.; Kaidarova, D.; Zhunussova, G. The Relationship of the Pathogenic Variant rs721048 in the Intron of the *EHBPI* Gene with the Development of Prostate Cancer and Colorectal Cancer in the Kazakh Population // Genes. 2025. – Vol. 16. – suppl. 171. – P. 1-11. <https://doi.org/10.3390/genes16020171>.

226 Г.А.Афонин, Н.А.Балтаев, Г.С.Жунусова, Д.Р.Кайдарова, А.О.Расулов. Алгоритмы генетического скрининга и индивидуализированного обследования лиц с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку на основе NGS // Онкология и радиология Казахстана. – 2026. – № 2 (80). – С. 16-33.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения результатов диссертационного исследования в практику работы ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Астана»

Приложение 1
к приказу Министра по инвестициям и развитию
Республики Казахстан
от 14 ноября 2018 года № 791

Акт внедрения результатов научной деятельности в практическое здравоохранение

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

«Разработка алгоритмов оптимизации ранней диагностики для профилактики колоректального рака у лиц с генетически отягощенным анамнезом на основе молекулярно-генетического анализа».

2. Краткая аннотация: в алгоритмах изложены основные принципы молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах. Предложены принципы «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и алгоритмы инструментальной и молекулярно-генетической диагностики с использованием панелей мультигенного тестирования. Предложены для внедрения разработанные рекомендации по индивидуализированному диспансерному наблюдению за пациентами и их кровными родственниками для осуществления профилактических мероприятий. Рекомендации по мультигенному тестированию для генетического скрининга и ранней диагностики колоректального рака разработаны в результате выполнения научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (программно-целевое финансирование научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан) в рамках выполнения задачи «Научное обоснование персонализированного подхода к лечению больных колоректальным раком на основе применения молекулярно-генетических исследований и выявления биомаркеров опухоли», а также диссертационного исследования на соискание степени доктора философии (PhD) Балтаева Нурлана Анаркуловича на тему «Оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом».

Авторы разработанных алгоритмов и рекомендаций для внедрения:

1. Афонин Георгий Алексеевич – доктор философии, доцент кафедры онкологии НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, врач отделения онкохирургии ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр;

2. Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, заведующая кафедрой онкологии, первый проректор НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова;

3. Балтаев Нурлан Анаркулович – заведующий отделением онкохирургии ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр.

4. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический): социальный. Эффективность внедряемых алгоритмов и рекомендаций заключается в оптимизации ранней диагностики и профилактики колоректального рака у больных молодого возраста и лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Это позволяет индивидуализировать лечение и наблюдение, выявлять предраковые состояния и опухоли на ранних стадиях, обеспечить сохранение качества жизни пациентов и их родственников.

5. Место и время внедрения: ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата города Астана, г. Астана, 18 сентября 2025 г.

5. Форма внедрения: 1. презентация программы оптимизации ранней диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах с разъяснением принципов «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и алгоритмов инструментальной и молекулярно-генетической диагностики с использованием панелей мультигенового тестирования. 2. Внедрение в практическую работу ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата города Астана, г. Астана, 18 сентября 2025 г. (методических рекомендаций) «Мультигеновое тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака» (авторы Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожаев А.А., Алматы, 2023 г.) утвержденных ННЦРЗ МЗ РК (заключение научно-медицинской экспертизы № 347 от 20.12.2022 г.).

Подписи:

1. Представители заявителя, внедрившие результаты научной деятельности

Должность	директор	Тулеутев	Мухтар
Есенжанович			
	Фамилия, имя, отчество	(подпись)	
Должность зам.	Директора по лечебной работе	Оразбеков	Бактыбай
Сейткадырович			
	Фамилия, имя, отчество	(подпись)	

2. Представители организации-исполнителя научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) научной и (или) научно-технической деятельности (внедренных)

доцент кафедры онкологии
НАО Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова,
врач отделения онкохирургии
ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр

Афонин Г.А. (подпись)

заведующая кафедрой онкологии, первый проректор
НАО Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова;

Кайдарова Д.Р. (подпись)

заведующий отделением онкохирургии
ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр

Балтаев Н.А. (подпись)

Согласовано:

Представитель/представители уполномоченного органа соответствующей отрасли, в которой были внедрены результаты научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результаты научной и (или) научно-технической деятельности

Должность _____
Фамилия, имя, отчество (подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акт внедрения результатов исследования в практику работы ГКП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области

Приложение 1
к приказу Министра по инвестициям и развитию
Республики Казахстан
от 14 ноября 2018 года № 791

Акт внедрения результатов научной деятельности в практическое здравоохранение

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

«Разработка алгоритмов оптимизации ранней диагностики для профилактики колоректального рака у лиц с генетически отягощенным анамнезом на основе молекулярно-генетического анализа».

2. Краткая аннотация: в алгоритмах изложены основные принципы молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах. Предложены принципы «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и алгоритмы инструментальной и молекулярно-генетической диагностики с использованием панелей мультигенового тестирования. Предложены для внедрения разработанные рекомендации по индивидуализированному диспансерному наблюдению за пациентами и их кровными родственниками для осуществления профилактических мероприятий. Рекомендации по мультигеному тестированию для генетического скрининга и ранней диагностики колоректального рака разработаны в результате выполнения научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (программно-целевое финансирование научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан) в рамках выполнения задачи «Научное обоснование персонализированного подхода к лечению больных колоректальным раком на основе применения молекулярно-генетических исследований и выявления биомаркеров опухоли», а также диссертационного исследования на соискание степени доктора философии (PhD) Балтаева Нурлана Анаркуловича на тему «Оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом».

Авторы разработанных алгоритмов и рекомендаций для внедрения:

1. Афонин Георгий Алексеевич – доктор философии, доцент кафедры онкологии НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, врач отделения онкохирургии ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр;

2. Кайдарова Дияра Радиковна – д.м.н., профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, заведующая кафедрой онкологии, первый проректор НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова;

3. Балтаев Нурлан Анаркулович – заведующий отделением онкохирургии ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр.

4. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический): социальный. Эффективность внедряемых алгоритмов и рекомендаций заключается в оптимизации ранней диагностики и профилактики колоректального рака у больных молодого возраста и лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Это позволяет индивидуализировать лечение и наблюдение, выявлять предраковые состояния и опухоли на ранних стадиях, обеспечить сохранение качества жизни пациентов и их родственников.

5. Место и время внедрения: ГКП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области, г. Усть-Каменогорск, 26 мая 2025 г.

5. Форма внедрения: 1. презентация программы оптимизации ранней диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непипозных фенотипах с разъяснением принципов «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и алгоритмов инструментальной и молекулярно-генетической диагностики с использованием панелей мультигенного тестирования. 2. Внедрение в практическую работу ГКП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области разработки (методических рекомендаций) «Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака» (авторы Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожаев А.А., Алматы, 2023 г.) утвержденных ННЦРЗ МЗ РК (заключение научно-медицинской экспертизы № 347 от 20.12.2022 г.).

Подписи:

1. Представители заявителя, внедрившие результаты научной деятельности

Должность заведующий сектором Мамунов А.М.
Фамилия, имя, отчество

Должность исполнитель директор по мед. части
Фамилия, имя, отчество Муртазина Аламан Тегенбайұлы



2. Представители организации-исполнителя научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) научной и (или) научно-технической деятельности (внедренных)

доцент кафедры онкологии
НАО Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова,
врач отделения онкохирургии
ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр

Афонин Г.А. Г.А. Афонин (подпись)

заведующая кафедрой онкологии, первый проректор
НАО Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова;

Кайдарова Д.Р. Д.Р. Кайдарова (подпись)

заведующий отделением онкохирургии
ГКП на ПХВ Алматинский онкологический центр

Балтаев Н.А. Н.А. Балтаев (подпись)



Согласовано:

Представитель/представители уполномоченного органа соответствующей отрасли, в которой были внедрены результаты научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результаты научной и (или) научно-технической деятельности

Должность _____
Фамилия, имя, отчество (подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт внедрения результатов исследования в практику работы КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай



АКТ

внедрения Методических рекомендаций по мультигенному тестированию в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака в КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай (г.Семей)

Наименование предложения: Методические рекомендации «Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака».

Авторы методических рекомендаций: Афонин Георгий Алексеевич – доктор философии, ассистент кафедры онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова (КазНМУ), старший научный сотрудник центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (КазНИИОнР); Кайдарова Дилра Радиковна – д.м.н., профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Председатель правления АО «КазНИИОнР», заведующая кафедрой онкологии КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова; Балтаев Нурлан Анаркулович – заведующий хирургическим отделением Алматинского онкологического центра; Гончарова Татьяна Георгиевна – д.б.н., Ученый секретарь АО «КазНИИОнР»; Хожаяв Арман Айварович – д.м.н., профессор кафедры онкологии КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.

Сущность внедрения: в методических рекомендациях изложены основные принципы молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах. Предложены алгоритмы «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и способ диагностики с использованием панели мультигенного тестирования. Предложены разработанные рекомендации по индивидуализированному диспансерному наблюдению за пациентами и их кровными родственниками для осуществления профилактических мероприятий. Внедрение рекомендаций по мультигенному тестированию и алгоритмов ранней диагностики колоректального рака на основе мультигенного тестирования. Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (программно-целевое финансирование научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан) в рамках выполнения задачи «Научное обоснование персонализированного подхода к лечению больных колоректальным раком на основе применения молекулярно-генетических исследований и выявления биомаркеров опухоли».

Форма внедрения: проведение презентации принципов молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах с разъяснением алгоритмов «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и способа диагностики с использованием панели мультигенного тестирования.

Область применения: областью применения внедрения является клиническая онкология (колоректальный рак, опухоли других органов ЖКТ, опухоли, ассоциированные с колоректальным раком) и молекулярно-генетическая диагностика в онкологии.

Эффективность внедрения: эффективность представляемых рекомендаций заключается в оптимизации ранней диагностики и профилактики колоректального рака у больных молодого возраста и лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

Ответственные за внедрение: Нургалiev Нурбек Бекмухаметович - заместитель директора по лечебно-диагностической работе КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай; Әділғазыұлы Шыңғыс -

заведующий отделением хирургии «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай; Садыков Айбек Женисович - заведующий отделением специализированного медицинского наблюдения «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай; Афонин Г.А. - старший научный сотрудник центра абдоминальной онкологии АО «КазНИИОнР», Балтаев Н.А. - заведующий хирургическим отделением Алматинского онкологического центра

Срок внедрения: 2023 год.

Ответственные за внедрение:

Нургалиев Н. Б.

Әділғазыұлы Ш.

Садыков А. Ж.



Афонин Г.А.

Балтаев Н.А.



№14-2023 17.01.23

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения результатов исследования в практику работы КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды»

АКТ

внедрения Методических рекомендаций по мультигенному тестированию в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака в КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды»

Наименование предложения: Методические рекомендации «Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака».

Авторы методических рекомендаций: Афонин Георгий Алексеевич – доктор философии, ассистент кафедры онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова (КазНМУ)», старший научный сотрудник центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (КазНИИОиР); Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Председатель правления АО «КазНИИОиР», заведующая кафедрой онкологии КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова; Балтаев Нурлан Анаркулович – заведующий хирургическим отделением Алматинского онкологического центра; Гончарова Татьяна Георгиевна – д.б.н., Ученый секретарь АО «КазНИИОиР»; Ходжаев Арман Айварович – д.м.н., профессор кафедры онкологии КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова.

Сущность внедрения: в методических рекомендациях изложены основные принципы молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах. Предложены алгоритмы «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и способ диагностики с использованием панели мультигенного тестирования. Предложены разработанные рекомендации по индивидуализированному диспансерному наблюдению за пациентами и их кровными родственниками для осуществления профилактических мероприятий. Внедрение рекомендаций по мультигенному тестированию и алгоритмов ранней диагностики колоректального рака на основе мультигенного тестирования. Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (программно-целевое финансирование научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан) в рамках выполнения задачи 5.5. «Разработать алгоритмы молекулярно-генетической диагностики для профилактики колоректального рака у лиц с генетически отягощенным анамнезом на основании молекулярно-генетического анализа».

Форма внедрения: проведение презентации принципов молекулярно-генетической диагностики различных вариантов семейного и наследственного колоректального рака при полипозных и непалипозных фенотипах с разъяснением алгоритмов «селекции» обследуемых лиц (пациентов и их родственников) в зависимости от клинических и фенотипических критериев (морфология полипов, возраст, наследственный анамнез, гистологическая структура опухоли), и способа диагностики с использованием панели мультигенного тестирования.

Область применения: областью применения внедрения является клиническая онкология (колоректальный рак, опухоли других органов ЖКТ, опухоли, ассоциированные с колоректальным раком) и молекулярно-генетическая диагностика в онкологии.

Эффективность внедрения: эффективность предлагаемых рекомендаций заключается в оптимизации ранней диагностики и профилактики колоректального рака у больных молодого возраста и лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

Ответственные за внедрение: заместитель директора по медицинской части КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды» Шерстов С.Ю., заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе КГП на ПХВ «Многопрофильная

больница №3 города Караганды» Красножен А.Ф., заведующий отделением абдоминальной хирургии и онкологии КТП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды» Жумакаев А.М., старший научный сотрудник центра абдоминальной онкологии АО «КазНИИОнР» Афонин Г.А., заведующий хирургическим отделением Алматинского онкологического центра Балтаев Н.А.

Срок внедрения: 2023 год.

Ответственные за внедрение:



ЖЕҢЕ ТҰРПАНОВА
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРНАУЛЫҚ АҚПАРАТТЫҚ ОРТАМ

15-2023 Т.А.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Патент Евразийской патентной организации

Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А. Ранняя диагностика колоректального рака у населения Казахстана с использованием панели генов, достоверно ассоциированных с высоким риском развития спорадических и наследственных вариантов рака путем добавления генов, отсутствующих в панелях.

Номер доступа в Derwent World Patents Index (DWPI) – 2024-Д18334.



**ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО**

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ



**ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

№ 045105

Название изобретения:

**«СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПАНЕЛИ МУЛЬТИГЕННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ»**

Патентовладельцы:

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"КАЗАХСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ" (KZ)**

Изобретатели:

**Афонин Георгий Алексеевич, Кайдарова Диляра Радиковна,
Балтаев Нурлан Анаркулович (KZ)**

Заявка №: 202293350

Дата подачи заявки: 15 ноября 2022 г.

Дата выдачи патента: 30 октября 2023 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 10 / 2023 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 1650024017000

Владелец: Ивлиев Григорий Петрович

Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

**ИВЛИЕВ Григорий Петрович
Президент Евразийского патентного ведомства**



ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Анкета пациента

Код образца

I. Идентификационные сведения

1. Фамилия _____

2. Имя, отчество _____

3. Адрес _____

4. Дата рождения _____

(день месяц год)

5. Пол Муж ☐ Жен ☐

6. Национальность Казах ☐ Русский ☐ Другая ☐ _____ (указать)

7. Места проживания (указать время) _____ с _____ года по настоящее время.

II. История семьи

8. Семейное положение

1. холост/не замужем ☐ 2. женат/замужем ☐ 3. не проживаю с супругом/супругой ☐

4. разведен/а ☐ 5. вдовец/вдова ☐ 6. иное ☐

9. Состоят ли в кровном родстве Ваши отец и мать? Да ☐ Нет ☐ Не знаю ☐

10. Есть ли в Вашей семье долгожители (более 90 лет)? Да ☐ Нет ☐ Не знаю ☐

III. Профессия и образ жизни

11. Профессия _____

12. Получали ли вы радиационное облучение в медицинских целях или в результате профессиональной деятельности? (укажите вид и время)

Дата диагностического рентген-исследования (КТ) в текущем году _____

13. Вы курите? Нет ☐

В прошлом ☐ Сколько лет не курите? _____ лет

Курю ☐ Стаж курения: с _____ г. Сколько сигарет в день? _____

14. Как часто вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?

Никогда ☐ Ежемесячно или реже ☐ 2-4 раза в неделю ☐ 2-3 раза в месяц ☐

4 и более раз в неделю ☐

Какие алкогольные напитки употребляете? _____

15. Принимаете ли вы наркотические средства? Никогда ☐ В прошлом ☐

До настоящего времени ☐ Какие наркотические средства? _____

IV Медицинские данные

16. Болеете/болели ли вы онкологическими заболеваниями?

1. _____ Дата диагноза
(указать заболевание)

17. Болеете/болели ли вы неонкологическими заболеваниями?

2. _____ Дата диагноза
(указать заболевание)

18. Знаете ли вы о врожденных пороках развития/генетических заболеваниях ваших родственников?

Нет ☐ Да ☐ (какие?)

20. Укажите онкологические заболевания (при их наличии) ваших кровных родственников?

Отец _____

Мать _____

Дяди (со стороны отца/матери) _____

Тети (со стороны отца/матери) _____

Сестры (родные/двоюродные) _____

Братья (родные/двоюродные) _____

21. Наличие и количество детей

Сыновья _____ год рождения _____

Дочери _____ год рождения _____

22. Дата заполнения анкеты и взятия образца крови _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Индивидуальная регистрационная карта участника исследования

- ☐ Пациент: первичный/повторный
- ☐ Условно здоровый индивидуум
- ☐ Индивидуум с наследственно-отягощенным анамнезом

Идентификационная часть

Индивидуальный код участника исследования

Фамилия, имя,
отчество _____

Дата рождения _____ / полных лет _____

Национальность _____ Национальность отца _____
Национальность матери _____

Адрес проживания _____

Контактные телефоны, адрес электронной почты _____

Номер истории болезни (для стационарных пациентов) или амбулаторной карты _____

Дата поступления/выписки _____

Дата обращения (для амбулаторных лиц) _____

Клиническая часть

Диагноз _____

Шифр по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) _____

Данные анамнеза

- вредные привычки _____
- фоновые, предраковые
заболевания _____
- время начала заболевания _____
- характер начала заболевания
острое/постепенное _____

▪ наличие проблем со здоровьем до начала заболевания, связанных с ним (кишечный дискомфорт, слабость, утомляемость, немотивированное снижение массы тела, запоры, поносы, патологические выделения при дефекации, боли, их характер, интенсивность, частота, иррадиация и эффективность купирования анальгетиками (какими), вздутие живота,

отсутствие аппетита) время появления данных проблем, их динамика во времени и эффективность лечебных воздействий (если таковые предпринимались)

▪ особенности течения заболевания и изменения состояния в течении (динамика) заболевания

Результаты предшествовавшего обследования

Характер предшествовавшего лечения (если оно проводилось)

▪ оперативное вмешательство: место (клиника), время (дата), характер проведенной операции

▪ данные первичного гистологического заключения

▪ консервативное (химиотерапия, симптоматическое лечение). За какой период, в условиях какой клиники проводилась химиотерапия, какие схемы были применены, сколько курсов химиотерапии проведено?

▪ анализ мутационного статуса генов (*KRAS*, *BRAF*, *EGFR*)

Объем обследования и лечения в условиях исследовательского центра (АОЦ)

▪ данные инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопические методы)

▪ заключение мультидисциплинарной группы

▪ Характер и объем проведенного лечения (дата и вид операции)

▪ данные послеоперационного гистологического заключения

▪ непосредственные результаты лечения

Специальная (клинико-генетическая) часть

▪ Наличие у родителей кровнородственной связи

▪ подверженность радиационному воздействию (на производстве/в медицинских целях)

▪ наличие сопутствующих заболеваний неонкологического характера: диагноз заболевания, давность возникновения, характер течения, лечебные воздействия

-
-
- наличие сопутствующих онкологических заболеваний у пациента (синхронные и метасинхронные процессы) _____

 - наличие онкологических заболеваний у кровных родственников (отец, мать, братья, сестры), их характер, дата установления диагноза, характер проводимого лечения, его результаты _____

 - для женщин количество беременностей, их течение, результаты _____

 - наличие у пациента детей, их возраст, наличие заболеваний у детей _____

 - дата забора биологического материала _____
- Дата заполнения индивидуальной регистрационной карты _____

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Категории риска¹ у лиц с наличием КРР в семейном анамнезе

Уровень риска	Характеристика
Средний риск Менее 10%	Нет КРР в семейном анамнезе или случай КРР в семейном анамнезе не удовлетворяет критериям умеренного или высокого риска
Умеренный риск Выше 10%, повышен в 2-6 раз	Один родственник первой степени родства с КРР, в возрасте до 50 лет; Два родственника первой степени родства с КРР в любом возрасте, при этом обследуемый индивидуум является родственником первой степени родства хотя бы одного из пораженных лиц
Высокий риск Более 50%	Семьи с кластером не менее трех родственников первой степени родства с КРР в любом возрасте, не менее чем в двух поколениях, при этом обследуемый индивидуум является родственником первой степени родства хотя бы одного из пораженных лиц

Примечания

1 ¹риск – относительный риск возникновения колоректального рака в течении жизни у условно здорового лица с НОА;

2 Адаптировано из руководства Британского общества гастроэнтерологии (BSG)/Ассоциации колопроктологов Великобритании (ACPGBI)/Группы генетики рака Великобритании (UKCGG) [143]