



Обзор

Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения

Пикунов Д.Ю.¹ • Тобоева М.Х.² • Цуканов А.С.¹

Пикунов Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела онкопроктологии¹

✉ 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, 2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 199 25 54.
E-mail: pikunov.gnck@mail.ru

Тобоева Маргарита Хетаговна – врач-ординатор кафедры колопроктологии²

Цуканов Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий кабинетом лабораторной генетики¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, 2, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, Российская Федерация

Считается, что до 10% случаев sporadического колоректального рака могут быть обусловлены наследственными генетическими факторами. При этом частота выявления больных раком толстой и прямой кишки, обусловленным уже изученными генетически детерминированными причинами, составляет около 5%. Благодаря расширению за последние несколько десятилетий семейных регистров рака и развитию геномики, разработаны клинические диагностические критерии конкретных наследственных синдромов, а также обнаружены множественные гены, в которых герминальные мутации предрасполагают к развитию синдромов, связанных с неопластическими проявлениями. Выявление отдельных пациентов и семей с наследственными синдромами (семейный аденоматоз толстой кишки, синдром Линча, МУН-ассоциированный полипоз, гамартомные синдромы) может способствовать разработке эффективной стратегии наблюдения и, как следствие, сокращению заболеваемости раком

и увеличению выживаемости. Целью настоящего обзора литературы стала оценка влияния ведения регистров больных наследственными формами колоректального рака на частоту его выявления и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, регистры больных, скрининг, семейный аденоматоз толстой кишки, синдром Линча, заболеваемость, смертность

Для цитирования: Пикунов ДЮ, Тобоева МХ, Цуканов АС. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):16–22. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.

Поступила 30.01.2018;

принята к публикации 05.02.2018

Практика ведения регистров пациентов становится все более актуальной в медицинском сообществе. Применение регистров в рамках системы здравоохранения можно считать одним из наиболее удобных и доступных инструментов для решения всевозможных организационных и исследовательских проблем [1]. Особый интерес к регистрации пациентов с разными патологиями определяется потребностью в информации о реальном клиническом течении заболеваний, а также в повышении эффективности лечения в условиях клинической практики [2].

Несмотря на широкую распространенность регистров в медицинской сфере, до сих пор не

существует четкого общепринятого определения этого термина [3]. При этом вполне правомочной можно считать следующую дефиницию: «регистр пациентов – проспективное, обсервационное (наблюдательное) когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием» [4].

Данные, полученные в результате функционирования корректно разработанных и вовремя заполняемых регистров, дают возможность получить фактическое представление о клинической практике ведения пациентов с различными заболеваниями, а также оценить эффективность использования отдельных



лекарственных препаратов, их качество и безопасность [2].

Регистры пациентов с определенной нозологией представляют собой многофункциональное программное обеспечение, охватывающее как проспективный сбор клинических данных об эффективности, так и анализ долгосрочных результатов при использовании тех или иных схем лечения [2]. Помимо этого, на основании полученной из данных регистра информации появляется возможность проведения скрининга в отношении изучаемой нозологии среди ближайшего окружения пациента. Особенно наглядно это проявляется при оценке результатов заполнения регистров по наследственным заболеваниям. Так, одним из наиболее «ранних» в мире можно считать Регистр больных семейным полипозом госпиталя Св. Марка в Великобритании, основанный в 1925 г. после того, как было продемонстрировано значимое снижение частоты возникновения колоректального рака (КРР) в результате введения профилактических осмотров родственников больных этим облигатным предрakovым заболеванием [5].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации за 2015 г. КРР занял второе место среди всех онкологических заболеваний с долей 11% (абсолютное число впервые заболевших составило 68064) [6]. Согласно данным литературы, около 10% от общего числа случаев КРР составляют больные с наследственной предрасположенностью [7]. К наследственным формам КРР с установленной генетической причиной относятся синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, МУН-ассоциированный полипоз, а также гаматомный полипозный синдром Пейтца – Егерса [8, 9]. Ведение этих заболеваний имеет ряд особенностей: во-первых, наследственный КРР может развиваться в молодой возрастной группе до 35–40 лет, что существенно раньше, чем спорадический КРР; во-вторых, обнаружение наследственной мутации у больного должно инициировать ее поиск у всех кровных родственников пациента, а в случае выявления – привести к тщательному клиническому мониторингу всех носителей мутации для диагностики возможного рака на ранней стадии; развитие КРР у носителя мутации предполагает определение индивидуального плана лечения с учетом высокого риска метакронного поражения [10].

Целью настоящего обзора литературы стала оценка влияния ведения регистров больных наследственными формами КРР на частоту выявления и смертность от КРР.

Влияние скрининга на частоту выявления колоректального рака и смертность при семейном аденоматозе толстой кишки

В одной из наиболее репрезентативных работ Е.К. Mallinson и соавт. [11] приводятся результаты применения данных Манчестерского полипозного регистра (Manchester Polyposis Registry), основанного в 1988 г. За период с 1989 по 2009 г. в регистр были занесены данные всего 186 пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки. По данным авторов, частота выявления КРР у пациентов до основания регистра составила 28,7%, в то время как этот показатель среди пациентов, внесенных в регистр, уменьшился вдвое и составил 14%. Одновременно с этим средний возраст «дожития» пациентов с семейным аденоматозом в период существования регистра (69,6 года, 95% доверительный интервал (ДИ) 64–75,2) оказался на 11,5 года больше, чем в предыдущий период (58,1 года, 95% ДИ 53,2–63, $p=0,007$). Интересными выглядят данные о значительной разнице в частоте выявления КРР (43,5% vs. 3,8%, $p<0,001$) среди пациентов, обратившихся с клиническими признаками заболевания, по сравнению с теми, кто подвергся скрининговому обследованию в бессимптомном периоде.

В другой работе – D.C. Gibbons и соавт. [12] – приводятся сведения о 439 пациентах с семейным аденоматозом толстой кишки, из которых у 293 диагноз установлен на основании результатов скрининга, а остальные 146 обратились с клинической симптоматикой. Оказалось, что применение скрининга позволило снизить частоту выявления КРР с 33,6 до 5,1% и увеличить среднюю выживаемость на 4 года. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера показал наибольшую эффективность скрининга в возрасте до 50 лет, после этого смертность была обусловлена внекишечными новообразованиями и другими несвязанными причинами.

Одним из наиболее известных регистров больных семейным аденоматозом толстой кишки считается Датский регистр (Danish Polyposis Register). Он был основан в 1971 г., а в 1975 г. стал национальным [13]. По данным на 2001 г., регистр содержал информацию о 434 пациентах из 165 семей, среди которых было 252 (58%) пробанда и 182 (42%) активно выявленных больных семейным аденоматозом. КРР был диагностирован у 170 из 252 пробандов (67%) одновременно с установкой диагноза семейного аденоматоза и у 5 из 182 (3%) вызванных для обследования родственников ($p<0,001$). При этом общая 10-летняя

**Таблица 1.** Анализ исследований, сравнивающих частоту выявления колоректального рака в зависимости от типа диагностики семейного аденоматоза толстой кишки (при скрининговом обследовании *versus* при обследовании по поводу клинической симптоматики) [Источник 14]

Источник	Год публикации	Частота выявления при семейном аденоматозе толстой кишки		Отношение шансов	Отношение шансов
		скрининг	клиническая симптоматика		
Alm T.	1975	8 из 68	70 из 100	0,06 (0,02; 0,13)	
Bussey H.J.R.	1975	11 из 117	194 из 293	0,05 (0,03; 0,10)	
Utsonomiya J., Iwama T.	1978	38 из 115	165 из 290	0,37 (0,24; 0,59)	
Järvinen H.J., Husa A., Aukey S. и соавт.	1984	3 из 43	36 из 62	0,05 (0,02; 0,19)	
Gebert H.F., Jagelman D.G., McGannon E.	1986	77 из 772	330 из 501	0,06 (0,04; 0,08)	
Bülöw S.	1986	2 из 79	115 из 168	0,01 (0,00; 0,05)	
Berk T., Cohen Z., Mcleod R.S. и соавт.	1987	4 из 73	86 из 151	0,04 (0,02; 0,13)	
Macrae F.A., St John D.J.B., Muir E.P. и соавт.	1989	2 из 33	32 из 44	0,02 (0,01; 0,12)	
Vasen H.F., Griffioen G., Offerhaus J.A. и соавт.	1990	5 из 126	49 из 104	0,05 (0,02; 0,12)	
Rhodes M., Chapman P.D., Burn J. и соавт.	1991	1 из 25	10 из 31	0,09 (0,01; 0,74)	
Campbell W.J., Irwin S.T., Parks T.G.	1991	10 из 47	8 из 18	0,34 (0,11; 1,08)	
Penna C.P., Tired E., Kartheuser A.H. и соавт.	1992	2 из 70	32 из 71	0,04 (0,01; 0,16)	
Järvinen H.J.	1992	7 из 76	76 из 116	0,05 (0,02; 0,13)	
Goh H.S., Wong J.	1992	4 из 32	23 из 26	0,02 (0,00; 0,09)	
Morton D.G., Macdonald F., Haydon J. и соавт.	1993	3 из 51	34 из 53	0,03 (0,01; 0,13)	
Bertario L., Presciuttini S., Sala P. и соавт.	1994	16 из 163	215 из 441	0,11 (0,07; 0,20)	
Bülöw S., Bülöw C., Faurshou Nielsen T. и соавт.	1995	2 из 116	142 из 205	0,01 (0,00; 0,03)	
Goldberg P.A., Madden M.V., du Toit E. и соавт.	1995	1 из 30	7 из 30	0,11 (0,01; 0,99)	
De Pietri S., Sassatelli R., Roncucci L. и соавт.	1995	2 из 32	62 из 82	0,02 (0,00; 0,10)	
Björk J., Akerbrant H., Iselius L. и соавт.	1999	7 из 215	144 из 216	0,02 (0,01; 0,04)	
Heiskanen I., Luostarinen T., Järvinen H.J.	2000	5 из 120	71 из 116	0,03 (0,01; 0,07)	
Ho J.W., Chu K.M., Tse C.W. и соавт.	2002	3 из 31	47 из 77	0,07 (0,02; 0,24)	
Bülöw S.	2003	5 из 182	170 из 252	0,01 (0,01; 0,03)	
Garzón-Benavides M., Pizarro-Moreno A., García-Lozano R. и соавт.	2010	2 из 46	10 из 31	0,10 (0,02; 0,48)	
Mallinson E.K., Newton K.F., Bowen J. и соавт.	2010	7 из 185	73 из 168	0,05 (0,02; 0,12)	
Dalpatadu K.U., Anwar N., Wijesuriya S.R.E. и соавт.	2011	1 из 8	17 из 27	0,08 (0,01; 0,79)	
Gibbons D.C., Sinha A., Phillips R.K.S. и соавт.	2011	15 из 293	49 из 146	0,11 (0,06; 0,20)	

0,002 0,01 1 10 500

Скрининг имеет преимущество Скрининг не имеет преимущества



выживаемость составила 94% среди вызванных пациентов по сравнению с 44% среди пробандов ($p < 0,0001$). При оценке влияния ведения регистра отмечено, что доля активно вызываемых пациентов значительно увеличилась – с 19 до 52% ($p < 0,00001$), а частота установления диагноза КРР одновременно с семейным аденоматозом уменьшилась с 60 до 27% ($p < 0,00001$) [13].

В систематическом обзоре Р. Varrow и соавт. [14] содержатся сводные данные о влиянии скрининга на частоту выявления КРР (табл. 1). Результаты всех приведенных исследований свидетельствуют о значительном положительном влиянии профилактического обследования пациентов высокой группы риска на своевременность выявления КРР и, соответственно, на отдаленные результаты лечения.

Влияние скрининга на частоту выявления колоректального рака и смертность при синдроме Линча

Синдром Линча – наследственный синдром, вызванный герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК, обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки, а также других органов. До 3% всех случаев КРР обусловлено синдромом Линча. Риск развития рака толстой кишки при синдроме Линча достигает 75% [15].

В исследовании Н.Я. Järvinen и соавт. [16] проанализированы результаты 15-летнего

проспективного наблюдения за 252 ближайшими родственниками больных с синдромом Линча, среди которых 133 пациента подверглись скрининговой программе, а 119 от скрининга отказались. Результаты демонстрируют снижение частоты выявления КРР на 63% (6% vs. 16%, $p = 0,014$), а также снижение уровня общей смертности на 65,6% (7,5% vs. 21,8%, $p = 0,009$) в группе регулярно наблюдающихся пациентов [16].

Аналогичные результаты получены D.A. Stupart и соавт. [17], изучившими данные о 178 пациентах с подтвержденным наличием мутации в гене *MLH1*. Из них 129 человек подвергались регулярно плановому обследованию, а 49 на осмотры не являлись. «Дисциплинированность» пациентов ассоциировалась со значительно более низким уровнем частоты возникновения КРР (10,9% vs. 27%, $p = 0,019$) и более ранней стадией на момент диагностирования ($p = 0,032$). Уровень смертности, связанной с КРР, также оказался более низким (2,3% vs. 12%, $p = 0,021$) среди пациентов группы регулярного наблюдения.

Р. Varrow и соавт. [14] приводят сводные данные о влиянии скрининга на частоту выявления КРР у больных с синдромом Линча (табл. 2). И в этом случае установлено значительное положительное влияние профилактического обследования пациентов высокой группы риска на своевременность выявления КРР и на отдаленные результаты лечения.

Таблица 2. Анализ исследований, сравнивающих частоту выявления колоректального рака у пациентов с синдромом Линча (при скрининговом обследовании versus при обследовании по поводу клинической симптоматики) [Источник 14]

Источник	Год публикации	Частота выявления при синдроме Линча		Отношение шансов	Отношение шансов
		скрининг	клиническая симптоматика		
Järvinen H.J., Mecklin J.P., Sistonen P.	1995	6 из 135	14 из 118	0,35 (0,13; 0,93)	
Järvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. и соавт.	2000	8 из 133	19 из 119	0,34 (0,14; 0,80)	
Arrigoni A., Sprujevnik T., Alvisi V. и соавт.	2005	7 из 199	5 из 132	0,93 (0,29; 2,98)	
Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U. и соавт.	2009	14 из 129	13 из 49	0,34 (0,15; 0,78)	
Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U. и соавт.	2009	14 из 129	36 из 71	0,12 (0,06; 0,24)	
Stuckless S., Green J.S., Morgenstern M. и соавт.	2012	28 из 152	116 из 170	0,11 (0,06; 0,18)	



Во многом интересна работа A.E. de Jong и соавт. [18], в которой авторы рассчитали стандартизованный показатель смертности от КРР среди 2788 носителей мутаций и их ближайших родственников в периоды до образования Нидерландского регистра больных с синдромом Линча и во время его активного функционирования. При этом отмечено значительное снижение показателя – с 32,3 (период 1960–1975 гг.) до 19,1 (1975–1990 гг.) непосредственно перед введением регистра и до 10,1 в течение последующих 14 лет функционирования регистра (1990–2004 гг.) ($p < 0,001$).

Обсуждение

подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что активная интеграция регистров наследственных колоректальных заболеваний в широкую практику ведет к ранней выявляемости онкологической патологии и, следовательно, дает возможность для адекватного лечения и улучшения отдаленных результатов. Безусловно, регистры облегчают систематическое отслеживание родственников из группы повышенного риска и позволяют координировать программу наблюдения. Возможность профилактики рака в этих семьях обеспечивается благодаря ранней диагностике, своевременному скринингу и профилактическому вмешательству. Регистры обеспечивают оптимальный метод оказания помощи и несут ряд других дополнительных организационных и исследовательских преимуществ [1].

При этом необходимо отметить, что практически все существующие регистры работают в лучшем случае на региональном уровне, и лишь отдельные из них имеют статус национальных. Так, по результатам работы J. Church и соавт. [19], предпринявших попытку выяснить состояние помощи больным с наследственными формами КРР в США, оказалось: к 2003 г. в стране было 30 центров по изучению наследственных форм КРР, в которых функционировало 18 различных регистров (к тому же они были построены на основе разного программного обеспечения).

Исходя из общих правил создания и функционирования медицинских баз данных, важно подчеркнуть: при планировании регистра следует предусмотреть несколько ключевых шагов, включающих постановку целей, определение регламента ведения регистра, утверждение его структуры и спланированное завершение или подведение промежуточного итога. Регистр не должен становиться базой максимально возможного количества данных, соответственно, цели его дальнейшего использования должны быть поставлены уже

в момент разработки, а набор регистрируемых данных четко определен заранее. Для повышения эффективности, упрощения обобщения и слияния данных различных исследований разрабатываемые системы должны быть валидны [1]. Для выполнения этого условия всю аккумулируемую информацию следует приводить в одинаковой форме для каждого пациента, то есть данные по всем больным и по всем особенностям лечения должны быть стандартными [3].

Вместе с тем регистры наследственных заболеваний имеют свои особенности. В частности, регистр наследственных форм КРР должен выглядеть не просто грамотно устроенной базой данных, в которую заносится информация для последующей оценки. Идеальный регистр видится отлаженной системой, в которой особую важную роль играет тщательный сбор семейного анамнеза пациента с определением возможного круга носителей заболевания; содержатся результаты генетического исследования, позволяющего определить наличие/отсутствие клинически важных мутаций; предусмотрена система «обратной связи», дающая возможность разъяснить родственникам пациента потенциальные опасности заболевания, определить группу высокого риска, а также методично контролировать проведение скрининговых программ [20]. В противоположном случае становятся возможными ситуации, с которыми столкнулись H.J. Järvinen и соавт. [16], а также D.A. Stupart и соавт. [17], когда до половины родственников из группы высокого риска отказывались от скрининга и планового наблюдения, формируя так называемую контрольную группу.

Заключение

В настоящее время в России предпринимаются попытки разработки и ведения регистров на базах отдельных лечебно-профилактических учреждений и/или ведущих научно-исследовательских центров, что служит предпосылкой для создания регистров на более высоких – региональном и национальном – уровнях. По всей видимости, в будущем это может стать одним из главных элементов персонализированной медицины. В частности, в Государственном научном центре колопроктологии имени А.Н. Рыжих ведется работа по созданию и адаптации Регистра больных наследственными формами колоректального рака, который в дальнейшем может стать базой для развития регионального и, возможно, национального проекта по выявлению и профилактике наследственных форм рака толстой кишки. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Овчинников ЕН, Стогов ЕМ, Чегуров ОК. Медицинские регистры как инструмент менеджмента качества: аналитический обзор. *Экономический анализ: теория и практика*. 2016;(8):98–107.
2. Ягудина РИ, Литвиненко ММ, Сороковиков ИВ. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(4):3–7.
3. Gliklich RE, Dreyer NA, editors. *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*. AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. 219 p.
4. Noe L, Larson L, Trotter J, Ovation Research Group. Utilizing patient registries to support health economics research: integrating observational data with economic analyses, models, and other applications [Internet]. *The Official News & Technical Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*. Available from: https://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp.
5. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet*. 1925;205(5296):427–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)95996-8.
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250 с.
7. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–15. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
8. Цуканов АС, Шельгин ЮА, Семенов ДА, Пикунов ДЮ, Поляков АВ. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика*. 2017;16(2):11–8.
9. Шельгин ЮА, Кашников ВН, Фролов СА, Кузьминов АМ, Сачков ИЮ, Порхаева АА, Завадский СВ, Шубин ВП, Поспехова НИ, Цуканов АС. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки. *Колопроктология*. 2013;1(43):9–14.
10. Schlusser AT, Gagliano RA Jr, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(5):326–35. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.069.
11. Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, Lalloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(10):1378–82. doi: 10.1136/gut.2010.212449.
12. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer*. 2011;10(1):11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
13. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003;52(5):742–6. doi: 10.1136/gut.52.5.742.
14. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(13):1719–31. doi: 10.1002/bjs.9316.
15. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellié C; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.
16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829–34. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70168-5.
17. Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, Ramesar R. Cancer risk in a cohort of subjects carrying a single mismatch repair gene mutation. *Fam Cancer*. 2009;8(4):519–23. doi: 10.1007/s10689-009-9281-5.
18. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, Nagengast FM, Nelis FG, Rookus MA, Vasen HF. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*. 2006;130(3):665–71. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.032.
19. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):674–8. doi: 10.1007/s10350-003-0115-5.
20. Цуканов АС, Поспехова НИ, Шубин ВП, Кузьминов АМ, Кашников ВН, Фролов СА, Шельгин ЮА. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. *Генетика*. 2017;53(3):356–63. doi: 10.7868/S0016675817030134.
4. Noe L, Larson L, Trotter J, Ovation Research Group. Utilizing patient registries to support health economics research: integrating observational data with economic analyses, models, and other applications [Internet]. *The Official News & Technical Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research*. Available from: https://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp.
5. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet*. 1925;205(5296):427–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)95996-8.
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250 с.
7. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–15. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
8. Tsukanov AS, Shelygin YA, Semenov DA, Pikunov DY, Polyakov AV. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–8. Russian.
9. Shelygin YuA, Kashnikov VN, Frolov SA, Kuzminov AM, Sachkov IYu, Porkhaeva AA, Zavatskiy SV, Shubin VP, Pospekhova NI, Tsukanov AS. Molecular-genetic investigation of hereditary predisposition to different forms of large intestine and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC; 2017. 250 p. Russian.



- tine's polyposis. *Koloproktologia*. 2013;1(43): 9–14. Russian.
10. Schlussek AT, Gagliano RA Jr, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(5):326–35. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.069.
 11. Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, Laloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(10):1378–82. doi: 10.1136/gut.2010.212449.
 12. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer*. 2011;10(1): 11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
 13. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003;52(5): 742–6. doi: 10.1136/gut.52.5.742.
 14. Barrow P, Khan M, Laloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(13): 1719–31. doi: 10.1002/bjs.9316.
 15. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjovan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellé C; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.
 16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Colan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829–34. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70168-5.
 17. Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, Ramesar R. Cancer risk in a cohort of subjects carrying a single mismatch repair gene mutation. *Fam Cancer*. 2009;8(4):519–23. doi: 10.1007/s10689-009-9281-5.
 18. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, Nagengast FM, Nelis FG, Rookus MA, Vasen HF. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*. 2006;130(3): 665–71. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.032.
 19. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):674–8. doi: 10.1007/s10350-003-0115-5.
 20. Tsukanov AS, Pospekhova NI, Shubin VP, Kuzminov AM, Kashnikov VN, Frolov SA, Shelygin YuA. Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(3): 369–75. doi: 10.1134/S1022795417030139.

The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement

D.Yu. Pikunov¹ • M.Kh. Toboeva² • A.S. Tsukanov¹

Up to 10% of cases of sporadic colorectal cancer are considered to be related to hereditary genetic factors. The rates of colorectal cancer related to already identified genetic factors is about 5%. In the last decades, due to the development of comprehensive familial cancer registries and progress in genomics, clinical diagnostic criteria for specific hereditary syndromes have been proposed and multiple genes have been detected whose germ mutations increase the risk of neoplastic syndromes. Identification of individual patients and families with hereditary syndromes (familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, MYH-associated polyposis, hamartoma syndromes) may help to develop an effective strategy for monitoring and, as the results, for reduction of cancer incidence and improvement of survival. The aim of

this literature review is to assess the influence of the registries of patients with hereditary types of colorectal cancer on its incidence and long-term treatment results.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, patient registry, screening, familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, incidence, mortality

For citation: Pikunov DYu, Toboeva MKh, Tsukanov AS. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.

Received 30 January 2018; accepted 5 February 2018

Dmitriy Yu. Pikunov – MD, PhD, Research Associate, Department of Oncoproctology¹
✉ 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 199 25 54.
E-mail: pikunov.gnck@mail.ru

Margarita Kh. Toboeva – MD, Chair of Coloproctology²

Aleksey S. Tsukanov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Genetic¹

¹State Scientific Centre of Coloproctology; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.