

ГУ Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

*Клинико-генетические и
молекулярно-биологические
исследования семейных
форм РТК позволяют
разработать
индивидуальный
комплексный подход
к верификации диагноза,
оценке риска развития
рака, ранней диагностике,
лечению и профилактике
с целью снижения
заболеваемости и
смертности.*

КЛИНИКО-ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СЕМЕЙНОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Л.Н. Любченко

Ежегодное возникновение 50 новых случаев заболевания раком толстой кишки (РТК) на 100 000 населения [2] определяют 5% популяционный риск развития заболевания в течение жизни. Несмотря на то, что основная часть РТК относится к спорадическим формам, доля пациентов с онкологически отягощенным анамнезом составляет 20–30%, а около 10% всего РТК развивается в соответствии с законами Менделя, т.е. является аутосомно-доминантным заболеванием. Такие наследственные состояния, как семейный аденоматозный полипоз (САП), наследственный неполипозный РТК (ННРТК), синдромы Гарднера, Пейтца–Егерса, Банайан–Рувалкаба, Блюма, ювенильный полипоз толстой кишки (ЮПТК), предполагают развитие РТК в сочетании с опухолями других локализаций. Объяснение молекулярно-генетических основ позволяет изучать этиологию и патогенез заболевания, разрабатывать систему ранней диагностики и оптимизации наблюдения, лечения и профилактики с учетом индивидуального генотипа пациента.

Важным этапом в постановке генетического диагноза является медико-генетическое консультирование [1]. При этом должны быть уточнены и идентифицированы все случаи заболевания у родственников, возраст начала болезни, наличие первично-множественных опухолей, фенотипические признаки, предшествующие возникновению рака (например, аденомы толстой кишки), специфические синдромальные ассоциации. Подтверждение генетического заключения требует высокоспециализированного молекулярно-генетического исследования с целью выявления герминальных мутаций генов предрасположенности и других значимых молекулярных маркеров [3, 13, 29].

Семейный аденоматозный полипоз (АП) толстой кишки

Детальная характеристика САП была представлена Н. Bussey в 1990 г. [10], хотя первое описание пациента с большим числом полипов в желудочно-кишечном тракте датировано 1721 г. [20]. Значительно позже были четко определены признаки заболевания, число и локализация полипов, их морфологическая характеристика, семейная и популяционная частота, риски развития РТК. J. Woodward в 1881 г. предложил подразделение полипов на первичные, возникающие на невидимом невооруженным глазом фоне, и вторичные, при которых появлению полипов предшествуют воспалительные и язвенные процессы в толстой кишке [32].

W. Cripps (1882) описал тотальный полипоз у двух членов (брата и сестры) одной семьи, что было первым сообщением о факте семейного накопления и предполагало генетическую обусловленность [12]. R. Bickersteth (1890) описал семью с пораженными родственниками в двух поколениях (мать и сын), что, в свою очередь, подтвердило наследование АП [9]. T. Smith (1887) упоминает о развитии аденокарциномы толстой кишки у одного из трех членов семьи, страдавших множественным полипозом [25]. Важным материалом для клинических и генетических исследований стал регистр семей с АП, основанный в госпитале Св. Марка в Лондоне в 1925 г. и включивший 1238 родственников с множественным полипозом из 510 семей. В последующем было показано, что САП является аутосомно-доминантным заболеванием, не сцепленным с полом, и характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов и микроаденом в толстой кишке, которые при классическом фенотипе выявляются в юности или в третьей

декаде жизни. Популяционная частота составляет 1:8000 новорожденных.

В зависимости от числа полипов выделяются следующие формы заболевания:

- классическая или типичная форма (100–500 полипов);
- диффузная форма или тотальный полипоз (более 2000 полипов);
- аттенуированная форма или множественный полипоз (10–100 полипов).

Средний возраст развития РТК на фоне САП составляет 30–35 лет, что на 30 лет раньше чем в общей популяции; у 5% пациентов озлокачествление полипов происходит к 20-летнему возрасту.

САП стал первым заболеванием, ассоциированным с РТК, для которого был идентифицирован ген предрасположенности APC (**A**denomatous **P**olyposis **C**oli), являющийся доминирующим этиологическим фактором в развитии этой патологии. Анализ сцепления в семьях с САП позволил картировать ген APC на участке 5q21 и показал, что ген содержит 15 экзонов (8535 нуклеотидных пар) и кодирует белок с молекулярной массой 310 кДа, состоящий из 2843 аминокислотных остатков [16]. Основная часть как наследуемых, так и соматических мутаций ассоциирована с 15 экзоном, составляющим 75% кодирующей последовательности ДНК гена APC.

Функциональная значимость мутаций APC связана с ключевой ролью этого гена в регуляции клеточного деления эпителия толстой кишки и других тканей. Структурные перестройки в гене APC выявляют в 95% случаев классического САП (более 500 вариантов). Частота герминальных мутаций составляет 50–70% [4]. Доля мутаций *de novo*, по данным разных авторов, колеблется от 7% до 25% [5]. Кроме того, в семьях, где САП не сцеплен с локусом 5q21, геномный скрининг позволил идентифицировать на хромосоме 1p32-34 ген МУН (**M**utY **N**omologue), ассоциированный с аутосомно-рецессивной формой семейного полипоза [24]. Спектр мутаций APC очень широк и не содержит каких-либо определяющих так называемых «горячих» точек. С другой стороны, спектр МУН мутаций менее гетерогенен, и их частота имеет популяционную зависимость: Y165C и G382D варианты характерны для кавказской популяции: их частота составляет 75%. В некоторых семьях выявлено сочетание МУН мутаций и гоносомального APC мозаицизма, что, в свою очередь, может являться модификатором риска.

Риск развития САП и РТК у носителей мутаций гена APC близок к 100%. Опухоли других локализаций (желудка, тела матки, щитовидной железы, молочной железы, центральной нервной системы, а также первично-множественные злокачественные новообразования) могут возникать у 75% пациентов-носителей.

Существует тесная взаимосвязь между генетическим дефектом и клиническими проявлениями болезни, что имеет большое значение для индивидуального подхода к диагностике, лечению и профилактике. Большинство

тяжелых вариантов САП, включая диффузный и множественный полипоз, синдром Гарднера и РТК, ассоциированы с мутациями в кодонах 1250-1464. Мутации в кодоне 1309, несмотря на внутрисемейную вариабельность, чаще вызывают тяжелую форму болезни с ранним началом заболевания, появлением тысяч полипов и развитием рака на 10 лет раньше, чем при других мутациях [8].

Аттенуированный (множественный) полипоз с небольшим числом полипов и более благоприятное течение болезни обусловлены мутациями в 5' и 3' концевых зонах или на участке альтернативного сплайсинга 9 экзона гена APC [11]. МУН мутации выявлены только у пациентов с классическим и множественным полипозом и у больных с единичными полипами. В семьях, где не прослеживается вертикальное наследование и отсутствуют мутации гена APC, биаллельные МУН мутации являются причиной развития единичных полипов двенадцатиперстной кишки и рака желудка в очень молодом возрасте (25% случаев), что необходимо учитывать при наблюдении пациентов-носителей МУН-патологического генотипа [23].

Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР, или синдром Линча)

История синдрома Линча начинается в 1895 г., когда патологоанатом из Мичиганского университета А. Warthin описал родословную семьи G., в которой родственники четырех поколений страдали раком толстой кишки, желудка, тела матки, яичников и молочной железы [30]. В дальнейшем Н. Lynch (1966) описал сходные клинико-генетические признаки в двух семьях [17]. Спустя 40 лет, благодаря развитию молекулярных технологий, в семье G. была идентифицирована герминальная мутация гена MSH2, что подтвердило наследственную этиологию синдрома [33]. Сегодня ННКРР, известный также как синдром Линча, – частая наследственная форма РТК с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующаяся развитием РТК в нескольких поколениях, молодым (до 45 лет) возрастом начала болезни, преимущественным поражением правосторонних отделов толстой кишки (в 70% – проксимальный отдел и селезеночный угол), высокой частотой развития синхронных (0–6 мес после постановки первичного диагноза) и метакронных (более 6 мес) опухолей, а также возникновением других злокачественных новообразований: рака тела матки (РТМ) (второй по частоте после РТК), рака яичников (РЯ), рака желудка (РЖ) (преимущественно в странах Азии), рака молочной железы (РМЖ), рака поджелудочной железы (РПЖ), опухолей мозга и гепатобилиарной системы [18]. Интересным оказался факт статистически значимого снижения риска развития рака легкого у членов семей с таким генетическим диагнозом [31]. У пациентов с ННКРР могут развиваться также аденомы и карциномы сальных желез, множественные кератоакантомы и опухоли брюшной полости – клинические признаки, ассоциированные с вариантом Muir-Torres, в некоторых

случаях выступающим дополнительным критерием для верификации диагноза синдрома Линча [14].

При постановке генетического диагноза ННКРР пользуются Амстердамскими критериями, предложенными в 1991 г. интернациональной исследовательской группой по изучению ННКРР:

- наличие в семейном анамнезе не менее трех родственных в двух поколениях, страдающих РТК;
- непременным условием является молодой (до 50 лет) возраст развития болезни у одного из родственников;
- наличие больных I степени родства;
- отсутствие полипов желудочно-кишечного тракта [28].

В 1996 г. дополнительные клинико-морфологические исследования, проведенные в Американском национальном институте рака (NCI Bethesda, USA), позволили разработать рекомендации для тестирования на микросателлитную нестабильность при выявлении пациентов с ННКРР [22]. Сочетание злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта в семейном анамнезе пробанда также подтверждает синдромальную патологию.

Начало молекулярных исследований при ННКРР относится к 1993 г., когда были произведены анализ генетической связи и идентификация локусов на 2p и 3p хромосомах, ассоциированных с генами предрасположенности к РТК. Гермидальные гетерозиготные мутации генов, ответственных за ошибки репарации ДНК (**mismatch repair 2** – MMR), – MSH2, MLH1, MSH3, MSH6 (GTBP), PMS1, PMS2 в сочетании с микросателлитной нестабильностью являются причиной возникновения ННКРР. Опухоль обычно возникает при соматической мутации аллеля дикого типа, инактивирующей систему MMR и повышающей уровень микросателлитной нестабильности, играющей ведущую роль в инициации и прогрессии опухолевого роста [7].

Частота выявления мутаций зависит от критериев, применяемых при постановке генетического диагноза, и колеблется от 10% до 80%. Основная часть мутаций (около 90%) при ННКРР выявлена в генах MLH1 и MSH2: в международной базе данных зарегистрированы 126 различных вариантов. Ген MSH2 включает 16 экзонов, 935 кодонов (171925 нуклеотидных пар) и кодирует белок, состоящий из 934 аминокислотных остатков. Ген MLH1 представлен 19 экзонами, 757 кодоном (57358 нуклеотидных пар), кодирует белок из 756 аминокислот. Большинство мутаций локализуется во внутригенной или интронной областях. В семьях, где помимо РТК прослеживается накопление РТМ, гермидальные мутации гена MSH6 обуславливают развитие заболеваний в 10% случаев. Полагают, что MSH6-ассоциированная предрасположенность может реализовываться в атипичном течении и доброкачественных формах синдрома Линча. К тестированию других генов прибегают при отсутствии мутаций в генах MLH1 и MSH2. Описаны только 5 мутаций генов PMS1 и PMS2.

Все геномные кодирующие изменения являются делециями. Нонсенс мутаций, которые вызывают стоп-кодон

или ведут к сдвигу рамки считывания, могут вызывать изменения сплайсинга и замену одной аминокислоты на другую, что также является патогенным. Из всех идентифицированных мутаций 29% MLH1 и 16% MSH2 являются миссенс вариантами. Миссенс мутации затрудняют интерпретацию результатов из-за неясного клинического и этиологического значения. Большие делеции в MLH1 и MSH2 генах вплоть до полной потери одного аллеля встречаются чаще, чем в других генах, и их поиск рекомендовано проводить с применением Southern гибридизации (<http://www.nfdht.nl>).

Иммуногистохимический анализ MMR белков может быть косвенным признаком вовлечения в процесс MMR генов. Среди эпигенетических факторов метилирование CpG сайтов в промоторной зоне MLH генов блокирует его транскрипцию и ведет к дефициту и нарушению репарации. Эти изменения в большей степени характерны для спорадического РТК, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью, а также для пациентов старше 60 лет и молодых женщин, страдающих наследственным РТК.

Наследование мутантной копии MLH или MSH генов повышает риск развития РТК до 80%. Для мужчин-носителей мутаций эти показатели выше; риск развития РТК у женщин составляет только 30%, тогда как риск развития РТМ колеблется от 40 до 60%. У пациентов, страдающих РТК, ассоциированным с мутациями MMR генов, частота и риски развития синхронных и метахронных опухолей толстой кишки повышены до 35%. Злокачественные новообразования других локализаций и фенотип Muir-Torre синдрома с большей частотой развиваются при MSH2 патологическом генотипе. В семьях, где прослеживается накопление РТК и РМЖ, мутация 1100delC гена CHEK2 в некоторых случаях определяет развитие этих форм рака [19].

Различия в молекулярном патогенезе обуславливают особенности клинических и прогностических факторов ННКРР. Отмечен более ранний, по сравнению со спорадическим РТК, возраст возникновения заболевания (45 и 65 лет соответственно), возможно, связанный с ускоренным канцерогенезом. Показано, что многоступенчатый процесс «аденома→карцинома» у пациентов с онкологически отягощенным анамнезом и функциональными генетическими нарушениями протекает за 2–3 года, тогда как в общей популяции этот процесс занимает в среднем 8–10 лет [18]. Опухоли, ассоциированные с MSH и MLH патологией, характеризуются низкой степенью дифференцировки, слизистым и перстневидноклеточным компонентом, наличием лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли, редким отдаленным метастазированием, лучшим ответом на лечение и более благоприятным прогнозом [31].

Наследственные синдромы, связанные с развитием РТК

Синдром Пейтца–Егерса и ювенильный полипоз ассоциированы с высоким (40–80%) риском развития РТК.

Характерным признаком являются множественные гамартромы, распределенные по всему желудочно-кишечному тракту, и пигментация слизистых оболочек. Этиологичными в отношении этого заболевания являются мутации генов-супрессоров LKB1 и STK11, выявляемые в 50% семей с синдромом Пейтца–Егерса. При ювенильном полипозе 60% случаев ассоциированы с BMPRIA, MADH4 и SMAD4 патологическими генотипами. Среди внекишечных проявлений также повышен риск развития РМЖ, РГЖ и опухолей яичка [21].

Синдром Коудена – редкое аутосомно-доминантное заболевание (1:200 000) с 90% пенетрантностью. На фоне множественных доброкачественных опухолей, таких как гамартромы, папилломы, аденомы, фиброаденомы, часто развиваются РТК (60%), РМЖ (50%), рак щитовидной железы (10%) и РТМ (8%). Герминальные мутации гена-супрессора PTEN (10q23) выявляют у 80% пациентов с клиническим диагнозом. Синдром Банайан–Рувалкаба (гамартроматоз, липоматоз, гемангиоматоз, микроцефалия и др.) также ассоциирован с молекулярной патологией гена PTEN, но с меньшим риском развития РТК и других злокачественных опухолей. Пациенты, страдающие синдромом Блюма – редким аутосомно-рецессивным заболеванием, имеют повышенный риск развития аденом и РТК. Мутации гена BLM (ReqQ DNA helicase) определяют риск развития заболевания [7].

Первичная и вторичная профилактика РТК основывается на представлении о ступенчатом колоректальном канцерогенезе, который характеризуется тканеспецифичными мутациями, вовлеченностью и взаимодействием генов, ответственных за опухолевую прогрессию и генетическую нестабильность и ассоциированных с различными морфологическими стадиями развития заболевания. Методы диагностики, скрининга и профилактики, направленные на снижение заболеваемости и смертности при РТК, широко обсуждаются в настоящее время.

Первичная профилактика нацелена на выявление герминальных мутаций, определяющих высокий риск развития рака и подтверждающих генетический диагноз. Показано, что скрининг с целью ранней диагностики на 56% снижает риск развития РТК и на 65% – общую смертность среди пациентов с онкологически отягощенным анамнезом [15]. Ежегодная колоноскопия позволяет выявить локальные опухоли минимальных размеров, что

также ведет к снижению смертности [6].

Для пациентов, имеющих патологический генотип, рекомендовано диспансерное наблюдение, включающее колоноскопию, начиная с 25–30-летнего возраста, и консультацию проктолога. Для женщин обследование должно быть дополнено интравагинальным ультразвуковым исследованием органов малого таза, маммографией, анализом уровня маркеров СА-125 и СА-153, консультациями маммолога и гинеколога с целью выявления злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Следует обращать особое внимание на жалобы пациентов с синдромальной наследственной патологией с учетом высокого риска развития неоплазий.

Профилактические подходы включают лекарственные и хирургические методы. У пациентов, страдающих САП, применение целекоксиба в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 6 мес позволяет снизить число и рост полипов в среднем на 28% по сравнению с контрольной группой. Необходимо помнить, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов ведет к возврату и прогрессированию болезни. Регрессия аденом толстой кишки была отмечена у всех пациентов, принимающих сулиндак (200 мг в день) в течение 6 мес. Однако после прекращения приема, в среднем через 48 мес, число и размер полипов возрастали [26, 27]. Многообещающие результаты у пациентов с наследственной патологией демонстрируют молекулярно-таргетные лечебные подходы.

Из профилактических операций у пациентов с САП используют частичную колонэктомию, у пациентов с синдромом Линча – субтотальную колонэктомию и двустороннюю сальпингоовариоэктомию (после окончания периода деторождения). Показано, что проктоколонэктомию полностью исключает риск развития метакронных опухолей у пациентов–носителей мутаций. Риск развития рака прямой кишки после субтотальной колонэктомии колеблется от 3,4% до 10%. Показатели 5-летней выживаемости пациентов с ННКРР после выполнения профилактических операций составляют 98%.

Таким образом, клиничко-генетические и молекулярно-биологические исследования семейных форм РТК позволяют разработать индивидуальный комплексный подход к верификации диагноза, оценке риска развития рака, ранней диагностике, лечению и профилактике с целью снижения заболеваемости и смертности.

Литература

1. Гарькавцева РФ, Белев Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака. Сб. – М., 2001. – С.10-16.
2. Давыдов МИ, Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. – М., 2004. – С.101.
3. Зборовская И.Б. Молекулярно-биологические маркеры при раке толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака. Сб. – М., 2001. – С.10-16.
4. Муззафарова Т., Поспехова Н.И., Сачков И.Ю. и др. Новые мутации в гене APC при семейном аденоматозном полипозе: обнаружение, характеристика и анализ // Бюл. экспер. биол. – 2005. – Т.139. – С.334-336.
5. Aretz S, Uhlhas S, Caspariet et al. Frequency and parental origin of de novo mutations in familial adenomatous polyposis // Europ. J. Hum. Gen. – 2003. – Vol.12. – P.52-58.
6. Aktan-Collan K, Mecklin J, Jarvinen. et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol.89. – P.44-50.

7. *Baglioni S, Genuardi M.* Simple and complex genetics of colorectal cancer susceptibility // *Amer. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol.129C. – P.35-43.
8. *Bertario L, Russo A, Sala P. et al.* Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.1698-1707.
9. *Bickersteth R.* Multiple polyps of the rectum occurring in the rectum occurring in a mother and child // *St. Bartholomew's Hosp Rep.* – 1890. – Vol.29. – P.299-301.
10. *Bussey H.* Historical developments in familial adenomatous polyposis // *Familial adenomatous polyposis / Herrera L, ed.* – New York, 1990. – P.1-7.
11. *Crabtree M, Tomlinson I, Ntale K. et al.* Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes // *Gut.* – 2002. – Vol.51. – P.420-423.
12. *Cripps W.* Two cases of disseminated polyps of the rectum // *Trans Pathol. Soc. (London).* – 1882. – Vol.33. – P.165-168.
13. *Eng C., de la Chapelle A.* Genetic testing for cancer predisposition // *Ann. Rev. Med.* – 2001. – Vol.52. – P.371-400.
14. *Fusaro R, Lemon S, Lynch H.* the Moir-Torre syndrome: a variant of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome // *J. Tumor Marker Oncol.* – 1996. – Vol.11. – P.19-31.
15. *Jarvinen H, Aarnio M, Mustonen H. et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol.118 – P.829-834.
16. *Kinzler K, Nilbert M, Su L.* Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21 // *Science.* – 1991. – Vol.253. – P.661-665.
17. *Lynch H, Shaw M, Magnuson C. et al.* Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds // *Arch. Int. Med.* – 1966. – Vol.117. – P.206-212.
18. *Lynch H, de la Chapelle A.* Genetics susceptibility to non-polyposis colorectal cancer // *J. Med. Gen.* – 1999. – Vol.36. – P.801-818.
19. *Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H. et al.* The CHEK 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype // *Amer. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol.72. – P.1308-1314.
20. *Menzelio D.* De excrescentials verrycoza cristosis in intestines crassis dysenteriam passi observatis // *Ast. Med. Berolinensium.* – 1721. – Vol.4. – P.68-71.
21. *Merg A, Howe J.* Genetic conditions associated with juvenile polyps // *Amer. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol.129C. – P.123.
22. *Rodriguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S. et al.* National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrom: meeting highlights and Bethesda Guidelines // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – Vol.89. – P.1758-1762.
23. *Sampson J, Dolwani S, Jones S. et al.* Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. – 2003. – Vol.362. – P.39-41.
24. *Sieber O, Lipton L, Heinimann K. et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.27. – P.791-799.
25. *Smith T.* Three cases of multiple polyps of lower bowel occurring in one family // *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* – 1887. – Vol.23. – P.225-229.
26. *Steinbach G, Lynch P, Phillips R. et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P.1946-1952.
27. *Tonelli F, Valansano R, Messerini L. et al.* Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? // *J. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol.74. – P.15-20.
28. *Vasen H, Mecklin J, Khan P, Lynch H.* The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer // *Dis Colon. Rectum.* – 1991. – Vol.34. – P.424-425.
29. *Vogelstein B, Kinzler R.* The genetics basis of human cancer. – New-York: McGraw-Hill, 1998.
30. *Warthin A.* Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan 1895–1913 // *Arch. Int. Med.* – 1913. – Vol.12. – P.546-555.
31. *Watson P, Lynch H.* The tumor spectrum in HNPCC // *Anticancer Res.* – 1994. – Vol.14. – P.1635-1639.
32. *Woodward J.* Pseudo-polypi of the colon: an anomalous result of follicular ulceration // *Amer. J. Med.* – 1881. – Vol.81. – P.142-155.
33. *Yan H, Papadopoulos N, Marra G. et al.* Conversion of diploidy to haploidy: individuals susceptible to multigene disorders may now be spotted more easily // *Nature.* – 2000. – Vol.403. – P.723-724.

Поступила в редакцию 20.05.2005 г.