

УДК 616.348-006.6:616-074

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛИНЧА: ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ

С.С.Грашовень¹, Р.А.Жданова¹, А.С.Алексеенко¹, А.А.Пастухов¹, Т.Е.Тальченкова²

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром Линча является одним из наиболее распространенных наследственных онкологических синдромов и характеризуется развитием многих видов рака преимущественно в молодом возрасте. Это генетическое заболевание, определяемое герминальной мутацией генов, ответственных за ошибки репарации ДНК. **Цель.** Описание редкого заболевания – синдрома Линча для ознакомления врачей с современными возможностями диагностики. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение данной патологии из личной практики авторов. **Результаты.** В рамках исследования изучен случай пациента 1984 года рождения с двумя первичными опухолями ободочной кишки. На основании клинической картины (ранний возраст дебюта и множественные опухоли) заподозрен синдром Линча. С целью верификации диагноза инициировано молекулярно-генетическое исследование микросателлитной нестабильности (MSI). Была выявлена герминальная мутация: патогенная дупликация гена *MLH1* NM_000249.4 c.1921dup (p.Leu641Profs*4) в гетерозиготном состоянии. Диагноз был изменен на синдром Линча. Составлена индивидуальная программа по наблюдению пациента. **Заключение.** Продемонстрированы возможности диагностики и лечения, а также предложен алгоритм диспансерного наблюдения у пациентов с установленным диагнозом и их родственников.

Ключевые слова: синдром Линча, микросателлитная нестабильность, колоректальный рак.

A RARE CASE OF LYNCH SYNDROME: THE ROLE OF GENETIC TESTING IN DIAGNOSIS

S.S.Grashoven¹, R.A.Zhdanova¹, A.S.Alekseenko¹, A.A.Pastukhov¹, T.E.Talchenkova²

¹Amur Regional Cancer Center, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Lynch syndrome is one of the most common hereditary cancer syndromes, characterized by early-onset development of multiple malignancies, particularly colorectal cancer. It is caused by germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes. **Aim.** To present a rare case of Lynch syndrome to familiarize clinicians with current diagnostic approaches. **Materials and methods.** A clinical case from the authors' practice is described. **Results.** The patient, born in 1984, presented with two primary tumors of the colon. Given the early age of onset and multiplicity of tumors, Lynch syndrome was clinically suspected. Molecular genetic testing for microsatellite instability (MSI) was performed, revealing a pathogenic heterozygous germline duplication in the *MLH1* gene: NM_000249.4 c.1921dup (p.Leu641Profs*4). The diagnosis was confirmed as Lynch syndrome, and an individualized surveillance program was established. **Conclusion.** This case illustrates the diagnostic and therapeutic capabilities available for Lynch syndrome and proposes a structured algorithm for long-term follow-up of both diagnosed patients and their at-risk relatives.

Key words: Lynch syndrome, microsatellite instability, colorectal cancer.

Контактная информация

Регина Андреевна Жданова, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д.110. E-mail: regzhd@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Regina A. Zhdanova, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Amur Regional Cancer Center, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: regzhd@mail.ru

Для цитирования:

Грашовень С.С., Жданова Р.А., Алексеенко А.С., Пастухов А.А., Тальченкова Т.Е. Редкий случай синдрома Линча: значение генетического тестирования в диагностике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.127–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

For citation:

Grashoven S.S., Zhdanova R.A., Alekseenko A.S., Pastukhov A.A., Talchenkova T.E. A rare case of Lynch syndrome: the role of genetic testing in diagnosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):127–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

Синдром Линча является одним из наиболее распространенных наследственных онкологических синдромов и характеризуется развитием многих видов рака преимущественно в молодом возрасте. Рассматриваемый синдром характеризуется предрасположенностью к спектру злокачественных опухолей, в первую очередь, колоректальному раку (КРР) и раку эндометрия. В реальной клинической работе основными кандидатами для диагностики синдрома Линча чаще становятся пациенты именно с КРР. Он является причиной около 2-3% всех случаев КРР [1].

Синдром вызывается патогенными вариантами зародышевой линии в четырёх генах репарации несоответствий ДНК (MMR, MisMatchRepair) – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, либо делецией *EPCAM*. В свою очередь, MMR — это система исправления ошибок ДНК, возникающих при репликации. Этот процесс критически важен для поддержания стабильности генома и предотвращения накопления мутаций. В результате нарушения репарации в клетках возникает накопление ошибок при репликации ДНК, что приводит к появлению новых микросателлитных повторов. Опухоли, ассоциированные с данным синдромом, характеризуются микросателлитной нестабильностью. Оценка микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) используется в качестве критерия отбора пациентов и выполняется при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимического анализа. При выявлении MSI, ДНК, полученная из лимфоцитов пациента, подвергается анализу нуклеотидной последовательности генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* [2, 3]. Стоит отметить, что некоторые крупные лаборатории в нашей стране используют метод высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS), что дает возможность выполнять исследование всех пяти генов в рамках единого запуска.

Подтверждение диагноза синдрома Линча дает возможность существенно изменить терапевтическую стратегию. В среднем, мутационная нагрузка в опухолях с MSI в 20 раз выше, чем в опухолях без этого признака [2, 3]. Это влечет за собой появление большого количества опухолевых неоантигенов (короткие цепочки аминокислот, которые не встречаются в норме и таким образом могут распознаваться иммунной системой), что, в свою очередь, обуславливает крайне высокую эффективность иммунотерапии. Следует также отметить, что в случае спорадического рака толстой кишки время от появления полипа до его злокачественной трансформации составляет около 10–15 лет, а при синдроме Линча рак развивается примерно за 35 месяцев [2]. Морфологическая картина таких опухолей довольно часто представлена муцинозными низкодифференцированными карциномами [1, 2].

Хирургическое лечение пациентов с синдромом Линча имеет свои определенные особенности. В случае выполнения у пациентов с колоректальным раком органосохраняющих операций, таких как сегментар-

ные резекции толстой кишки, сохраняется высокий риск развития первично-множественных опухолей в оставшихся отделах органа-мишени. Учитывая эти условия, клинические рекомендации обуславливают проведение расширенного объема оперативного вмешательства с момента диагностирования первичной карциномы: колэктомии при опухоли в ободочной кишке или колпроктэктомии при раке прямой кишки [4–7]. Следовательно, еще на дооперационном этапе необходимо тщательно объяснять пациенту все имеющиеся риски.

Присутствие MSI в резектабельном колоректальном раке ассоциировано с пониженным риском местного или отдаленного рецидива. Накоплено достаточно большое количество лабораторных и клинических данных, свидетельствующих о низкой эффективности адъювантной монотерапии 5-фторурацилом у подобных пациентов, поэтому при опухолях второй стадии допускается отказ от химиотерапии после проведенной операции. Комбинированная терапия 5-фторурацилом и оксалиплатином сохраняет свою эффективность при нарушениях MMR, поэтому пациенты с третьей стадией колоректального рака получают адъювантное лечение вне зависимости от статуса MSI [4, 6]. MSI является универсальным показанием для назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим распространением опухолевого процесса [2].

Настоящее клиническое наблюдение представляет особый научный и практический интерес, так как описывает крайне редкую патологию, встречающуюся в том числе в Амурской области. Коллектив авторов считает необходимым поделиться опытом, чтобы акцентировать внимание на возможность ранней диагностики и своевременного эффективного лечения таких пациентов.

Клиническое наблюдение

Пациент И. мужского пола, 1984 года рождения. В возрасте 23 лет был установлен диагноз: рак нисходящего отдела ободочной кишки рТ4N1M0, III стадия. Было проведено комбинированное лечение (03.11.2007): левосторонняя гемиколэктомия с пятью курсами полихимиотерапии. Из анамнеза известно, что ежегодно являлся на диспансерное наблюдение, данных за рецидив отмечено не было. С сентября 2023 года стал отмечать ухудшение самочувствия – появилось чувство резей, тянущих болей в эпигастрии. Позднее отметил миграцию болей в околопупочную область. В течении месяца постепенно нарастали слабость и головокружение. Обратился в прикрепленную по месту жительства городскую поликлинику и прошел обследование. При фиброколоноскопии было выявлено образование восходящего отдела ободочной кишки, взята биопсия. Пациент был направлен в Амурской областной онкологический диспансер для обследования и лечения. По данным

патогистологического исследования от 13.09.2023 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки был выявлен рост аденокарциномы G3. На основании этого заключения был выставлен следующий диагноз: метастатический рак: 1) рак нисходящего отдела ободочной кишки pT4N1M0, операция от 03.11.2007 – левосторонняя гемиколэктомия; 2) рак восходящего отдела толстой кишки cT3N0M0. После проведенного дообследования (29.09.2023) больному под эндотрахеальным наркозом была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с D2 лимфодиссекцией. Операционный материал толстой кишки был направлен на морфологическое исследование. Согласно протоколу патогистологического исследования, макроскопически был исследован фрагмент восходящей ободочной кишки размером 22 см: купол слепой кишки был представлен плотной хрящеподобной тканью, слизистая

оболочка над ней была изъязвлена, очагово отмечалось разрастание напоминающее цветную капусту, визуально определялся рост в прилежащую клетчатку. Аппендикс был без особенностей, а лимфатические узлы прилежащей клетчатки увеличены до 3,5 см, плотные, белого цвета. Микроскопическое описание: в слепой кишке муцинозная низкодифференцированная аденокарцинома (G3) в сочетании с умереннодифференцированной аденокарциномой (G2) (рис. 1–3), с прорастанием через мышечную оболочку в жировую клетчатку (рис. 4). Перинеуральной инвазии не было выявлено. Отмечалась слабо выраженная перифокальная лимфоидная инфильтрация. Края отсечения определялись как интактные. В трех лимфоузлах (из 17 исследованных) определялись метастазы рака (рис. 5, 6). Аппендикс – типичного строения (pT3N1bR0).

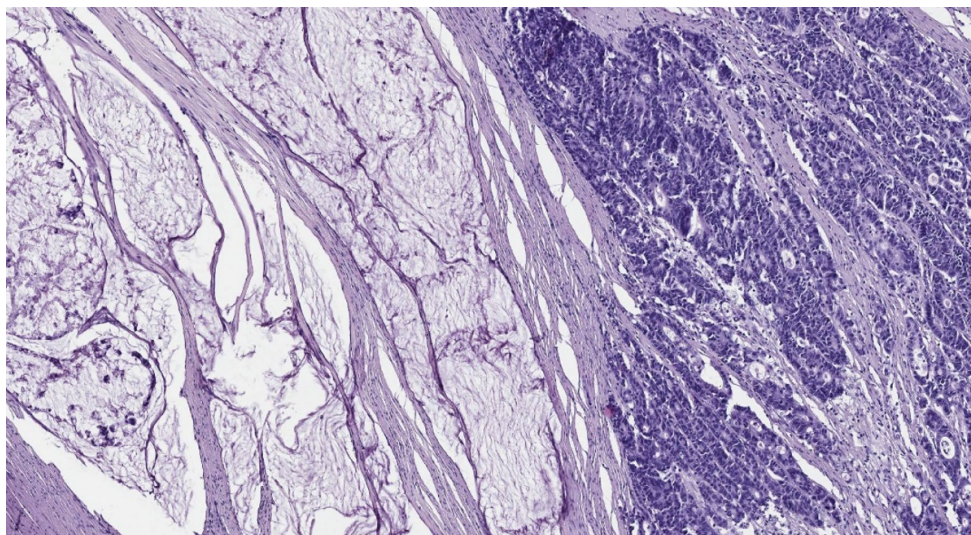


Рис. 1. Фрагмент опухоли толстой кишки, полученный после проведения правосторонней гемиколэктомии, демонстрирующий четкую границу между двумя компонентами: муцинозный (слева) и умеренно дифференцированной аденокарциномы (справа). Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

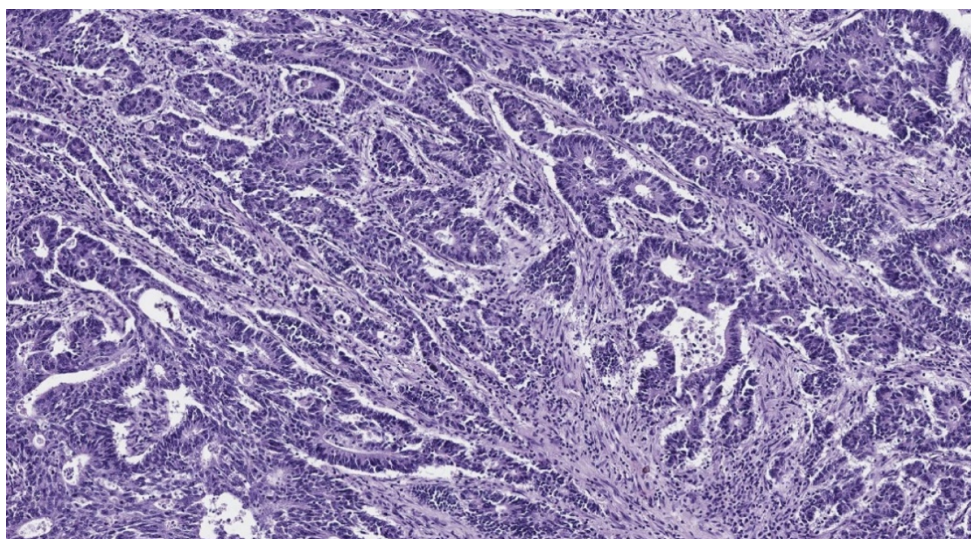


Рис. 2. Опухоль слепой кишки представлена железистыми структурами неправильной формы и размера. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

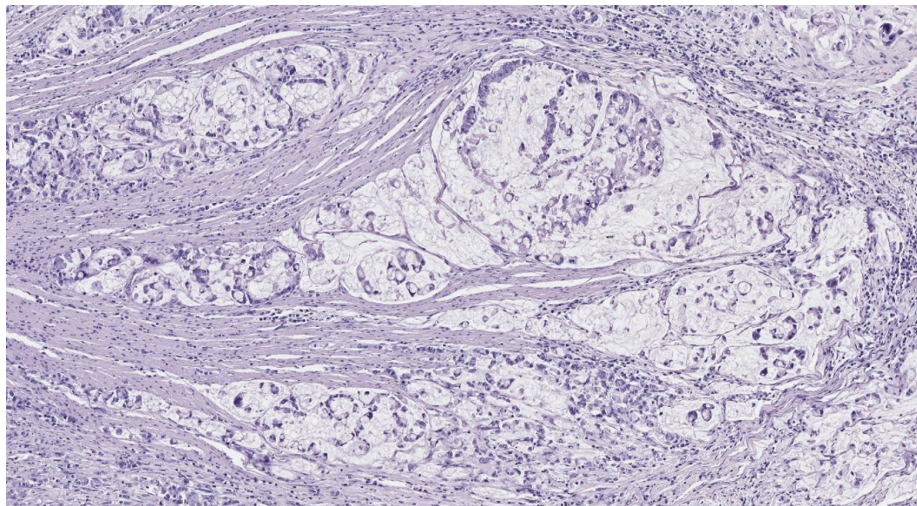


Рис. 3. Участок опухоли слепой кишки с обширными внеклеточными скоплениями муцина («озёра слизи»), в которых располагаются мелкие гнёзда и отдельные атипичные клетки. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

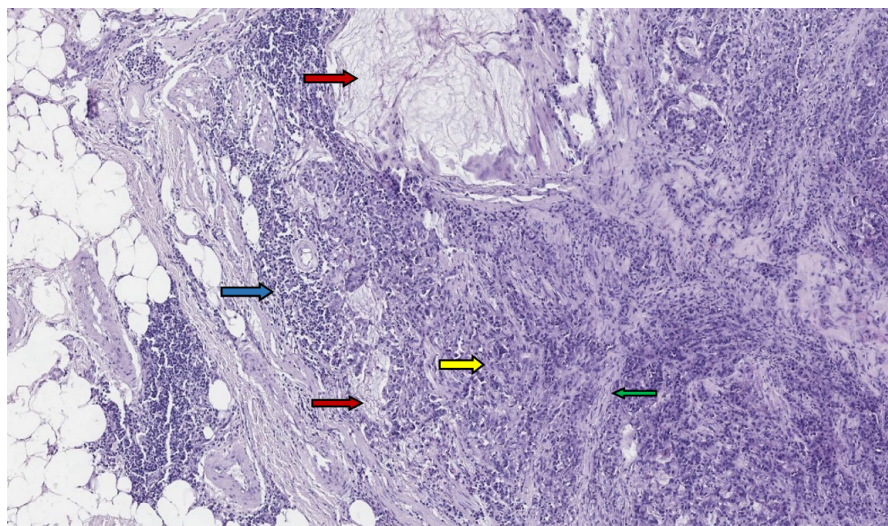


Рис. 4. Оба компонента опухоли толстой кишки (красная стрелка – муцинозный, желтая – железистый) инфильтрируют периколическую жировую клетчатку. Опухолевые железы и солидные пласты окружены десмопластической стромой (зелёная стрелка) и инфильтрированы лимфоцитами (голубая стрелка). Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

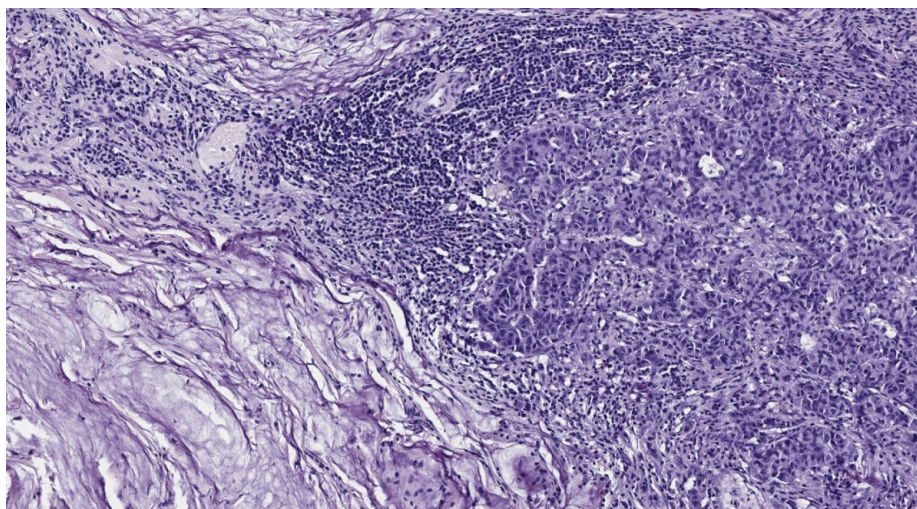


Рис. 5. Метастаз опухоли слепой кишки в регионарном лимфатическом узле. Нормальная архитектоника полностью нарушена – паренхима практически тотально замещена опухолевой тканью. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

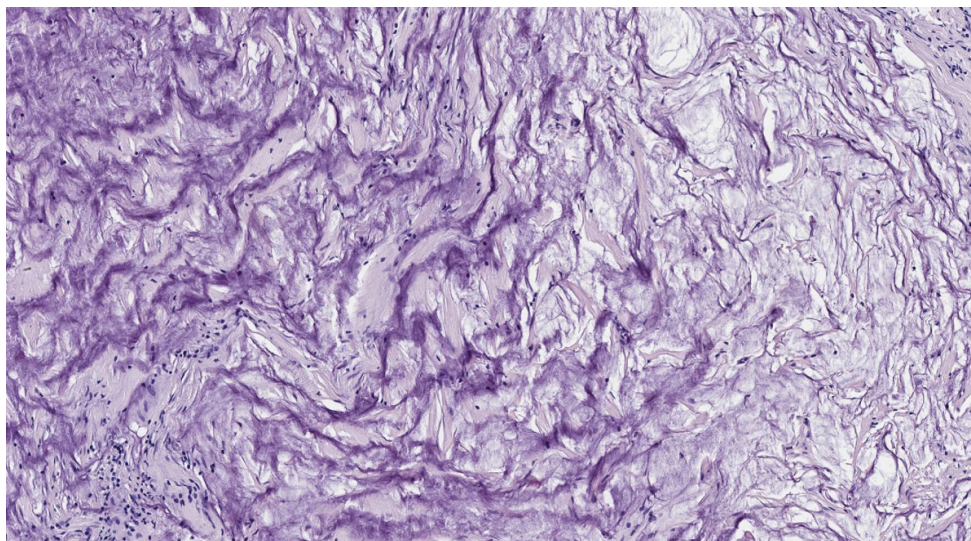


Рис. 6. Ткань лимфатического узла замещена обширными «озёрами» муцина. Опухолевые клетки отсутствуют – так называемый феномен «бесклеточного муцина». Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 10 сутки после операции с окончательным диагнозом: метастатический рак: 1) рак нисходящего отдела ободочной кишки pT4N1M0, операция от 03.11.2007 – левосторонняя гемиколэктомия; 2) рак восходящего отдела толстой кишки pT3N1bM0, операция от 29.09.2023 – правосторонняя гемиколэктомия. Пациент получил консультацию химиотерапевта, который учитывая местно-распространенный характер процесса назначил медикаментозное лечение. Было проведено четыре курса по схеме XELOX (адьювантная химиотерапия, включающая препараты капецитабин и оксалиплатин). Учитывая молодой возраст пациента и наличие метастатической опухоли, репрезентативный гистологический блок из исследованного операционного материала было решено направить на молекулярно-генетическое тестирование в ДНЦ ФПД (г. Благовещенск), включающее анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* (мутации в этих генах играют ключевую роль в развитии рака) и определение статуса MSI. Комплексное тестирование помогает подобрать таргетированную терапию. В связи с тем, что в опухолевой ткани была обнаружена микросателлитная нестабильность, пациента пригласили для выполнения расширенного анализа на синдром Линча. Образец периферической крови был помещен в пробирку с ЭДТА (специальная вакуумная пробирка, содержащая антикоагулянт ЭтиленДиаминТетраУксусную кислоту) и отправлен в лабораторию ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где было проведено исследование методом NGS на наличие мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. В результате у пациента была выявлена герминальная мутация: патогенная дупликация гена *MLH1* NM_000249.4 с.1921dup (p.Leu641Profs*4) в гетерозиготном состоянии. На основании этого, выставленный ранее диагноз был изменен на синдром Линча. Данный случай обсуждался на

врачебной комиссии, была составлена индивидуальная программа по наблюдению пациента, включающая:

- колоноскопию с интервалом 1-2 года;
- эзофагогастродуоденоскопию с интервалом 2-3 года, а также проведение эрадикационной терапии при инфекции *Helicobacter pylori*, так как последняя увеличивает риск развития рака желудка;
- скрининговый анализ мочи, а также ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря ежегодно.

Также было рекомендовано пройти генетическое тестирование на выявление той же мутации всем близким родственникам.

На момент подготовки статьи пациент находился в состоянии полной ремиссии под постоянным диспансерным наблюдением.

Заключение

Прогресс в диагностическом тестировании и понимании молекулярного патогенеза опухолей позволяет лучше идентифицировать пациентов с синдромом Линча, а также другие редкие генетические синдромы. На сегодняшний день опухоли с MSI поддаются эффективному методу лечения, что подчеркивает важность их выявления [7]. Кроме того, пациенты с синдромом Линча, а также их родственники, должны проходить диспансерное наблюдение для предотвращения развития других видов рака [2].

На основании анализа данного клинического случая можно сформулировать следующие выводы: 1) развитие колоректального рака у молодых пациентов требует обязательного исключения наследственных опухолевых синдромов, в первую очередь – синдрома Линча; 2) верификация диагноза с помощью современных молекулярно-генетических методов является определяющей для выбора дальнейшей тактики ведения не только пациента, но и его семьи; 3) для носителей патогенных мутаций ключевое значение имеет строгое

соблюдение программ интенсивного скрининга, что доказано снижает онкологическую смертность за счет ранней диагностики и профилактики новых злокачественных новообразований.

Данное клиническое наблюдение дополняет уже известные знания по поводу этого редкого для нашего региона заболевания и, таким образом, мы надеемся, что полученная информация послужит напоминанием для клиницистов о необходимости тщательного сбора и анализа семейного онкологического анамнеза, который зачастую является первым и самым доступным маркером наследственной предрасположенности.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие, в том числе на использо-

вание медицинских данных, публикацию в медицинском журнале, включая его электронную версию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания — 25.10.2025).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., Svrcek M., Duval A., Thierry A. Lynch syndrome: What is new? // *Bul. Canc.* 2019. Vol.106, №7-8. P.647–655. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009>
2. Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е., Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л., Имянитов Е.Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // *Вопросы онкологии.* 2023. Т.69, №1. С.7–14. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>
3. Li X., Liu G., Wu W. Recent advances in Lynch syndrome // *Exp. Hematol. Oncol.* 2021. Vol.10, №1. Article number:37. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00231-4>
4. Horisberger K., Mann C., Lang H. Current surgical concepts in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis // *Visc. Med.* 2023. Vol.39, №1. P.1–9. <https://doi.org/10.1159/000530030>
5. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer // *Curr. Treat Options Oncol.* Vol.16, №7. Article number:30. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0348-2>
6. Kok M., Chalabi M., Haanen J. How i treat MSI cancers with advanced disease // *ESMO Open.* 2019. Vol.4. (Suppl.2). Article number:e000511. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000511>
7. Biller L.H., Syngal S., Yurgelun M.B. Recent advances in Lynch syndrome // *Fam. Canc.* 2019. Vol.18, №2 P.211–219. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00117-1>

REFERENCES

1. Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., Svrcek M., Duval A., Thierry A. Lynch syndrome: What is new? *Bul. Canc.* 2019; 106(7-8):647–655. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009>
2. Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A., Druy A.E., Olshanskaya Yu.V., Kekeeva T.V., Filipenko M.L., Imyanitov E.N. [Diagnosis of lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology]. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2023; 69(1):7–14 (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>
3. Li X., Liu G., Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021; 10(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00231-4>
4. Horisberger K., Mann C., Lang H. Current surgical concepts in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. *Visc. Med.* 2023; 39(1):1–9. <https://doi.org/10.1159/000530030>
5. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2015; 16(7):30. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0348-2>
6. Kok M., Chalabi M., Haanen J. How i treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open.* 2019; 4(Suppl.2):e000511. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000511>
7. Biller L.H., Syngal S., Yurgelun M.B. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam. Canc.* 2019; 18(2):211–219. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00117-1>

Информация об авторах:

Сергей Сергеевич Грашовень, врач-колопроктолог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: grashoven92@mail.ru

Регина Андреевна Жданова, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: regzhd@mail.ru

Александр Сергеевич Алексеенко, врач хирург-онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: Alleks336@mail.ru

Антон Александрович Пастухов, врач хирург-онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: Apotekaryi@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Тальченкова, врач клинко-лабораторной диагностики, клинко-диагностическая лаборатория, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: talchenkova@rambler.ru

Author information:

Sergey S. Grashoven, MD, Coloproctologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: grashoven92@mail.ru

Regina A. Zhdanova, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Amur Regional Cancer Center; e-mail: regzhd@mail.ru

Aleksandr S. Alekseenko, MD, Surgical Oncologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: Alleks336@mail.ru

Anton A. Pastukhov, MD, Surgical Oncologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: Apotekaryi@mail.ru

Tatiana E. Talchenkova, MD, Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: talchenkova@rambler.ru

Поступила 30.12.2025
Принята к печати 27.02.2026

Received December 30, 2025
Accepted February 27, 2026
