

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный специалист по медицинской генетике города Москвы, заведующий кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, гл. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга врожденных пороков развития ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н.

\_\_\_\_\_ Демикова Н.С.

«31» октября 2022 г.

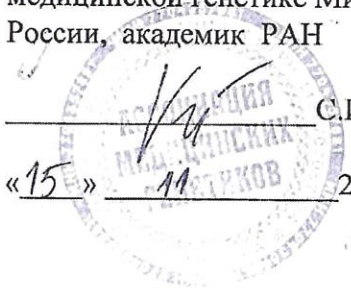
**РЕКОМЕНДОВАНО**

Ассоциацией медицинских генетиков.

Президент Ассоциации медицинских генетиков, директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова", главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, академик РАН

\_\_\_\_\_ С.И. Куцев

«15» 11 2022 г.



**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ СОПРОВОЖДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ  
ЛИЦ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМИ (ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ)  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ И ИХ  
РОДСТВЕННИКОВ С ВЫЯВЛЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К  
РАЗВИТИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
Методические рекомендации № 79

Москва - 2022

УДК 616-006  
ББК 52.5  
Х 25

**Организации-разработчики:**

ООО «Эвоген»  
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»  
ГБУЗ «ГКОБ №1» ДЗМ  
ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»  
ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»  
ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»  
ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»  
РОО «Московское общество медицинских генетиков»

**Авторы:** **Хатьков И.Е.**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист онколог ДЗМ, директор ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

**Жукова Л.Г.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

**Данишевич А.М.**, врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

**Бодунова Н.А.**, к.м.н., заведующий Центром персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

**Воронцова М.В.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-детский эндокринолог института детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России;

**Макарова М.В.**, руководитель направления онкогенетики, врач-генетик ООО «Эвоген», врач-генетик ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России;

**Баранова Е.Е.**, к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, медицинский директор, врач-генетик, врач-лабораторный генетик ООО «Эвоген»;

**Сагайдак О.В.**, к.м.н., руководитель научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», научный сотрудник ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России;

**Каннер Д.Ю.**, к.м.н., главный врач ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»;

**Савёлов Н.А.**, главный внештатный специалист по патологической анатомии в онкологии ДЗМ, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»;

**Демидова И.А.**, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»;

**Андреяшкина И.И.**, д.м.н., заместитель главного внештатного специалиста онколога ДЗМ, ведущий научный сотрудник научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

**Цуканов А.С.**, д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России;

**Галкин В.Н.**, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»;

**Семенова А.Б.**, д.м.н., заведующий центром патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»;

**Бяхова М.М.**, к.м.н., заведующий лабораторией генетики центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»;

**Шабунин А.В.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист хирург ДЗМ, главный врач ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

**Греков Д.Н.**, к.м.н., заместитель главного врача по онкологии, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

**Лебедев С.С.**, к.м.н., заведующий ЦАОП, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

**Проценко Д.Н.**, к.м.н., главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗМ, главный врач ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

**Межуева А.О.**, заведующий онкологическим отделением №7 ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»;

**Мищенко А.В.**, д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ».

**Рецензенты:**

Ведущий научный сотрудник научного центра  
«Регуляторная геномика» института  
фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ  
ВО «Казанский (Приволжский) федеральный  
университет», к.б.н.

О.А. Гусев

Главный внештатный специалист по медицинской  
генетике города Москвы, заведующий кафедрой  
медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России, гл. науч. сотр. отдела  
информационных технологий и мониторинга  
врожденных пороков развития ОСП НИКИ  
педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ  
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
д.м.н.

Н.С. Демикова

Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов лиц с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний: методические рекомендации/составители: Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М., [и др.]. -М: ООО «Эвоген», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», 2022 – 27с.

**Предназначение:**

Данные рекомендации разработаны для оказания медицинской помощи в рамках скринингового наблюдения здоровых носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, с целью выявления солидных опухолей на ранней стадии, а также сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными онкологическими заболеваниями для выявления вторых первичных солидных опухолей на ранней стадии и оценки возможности применения инновационных методов лечения.

Рекомендации предназначены для врачей-онкологов, врачей-генетиков, врачей-лабораторных генетиков, врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-акушеров-гинекологов, врачей-колопроктологов, врачей-патологоанатомов.

Рекомендации разработаны в рамках проведения онкогенетических исследований в городе Москве согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 01.02.2021 № 69 «Об организации онкогенетических исследований в городе Москве», совместно с РОО «Московское общество медицинских генетиков».

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Ассоциацией медицинских генетиков (Протокол № 14/1 от 15.11.2022 г.) рекомендовать: методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

*Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.*

ISBN \_\_\_\_\_

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2022

© ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, 2022

© Коллектив авторов, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ СОПРОВОЖДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМИ (ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ) НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ВТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА РАННЕЙ СТАДИИ И ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ .....	8
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ .....	10
При выявлении мутаций генов <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> : .....	10
При выявлении мутации гена <i>TP53</i> : .....	11
При выявлении мутации гена <i>PTEN</i> : .....	12
При выявлении мутации гена <i>PALB2</i> : .....	13
При выявлении мутации гена <i>CDH1</i> при раке желудка: .....	13
При выявлении мутаций в генах <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>NF1</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> : .....	14
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК .....	15
При выявлении мутации гена <i>APC</i> : .....	15
При выявлении мутации гена <i>STK11</i> : .....	15
При выявлении мутаций генов <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> : .....	16
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗДОРОВЫХ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ, С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА РАННЕЙ СТАДИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ .....	18
При выявлении мутаций генов <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> : .....	19
При выявлении мутации гена <i>TP53</i> : .....	20
При выявлении мутации гена <i>PTEN</i> : .....	21
При выявлении мутации гена <i>PALB2</i> : .....	22
При выявлении мутации гена <i>CDH1</i> : .....	23
При выявлении мутаций генов <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> : .....	23
При выявлении мутации гена <i>APC</i> : .....	24
При выявлении мутаций генов <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>NF1</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>MutYH</i> , <i>STK11</i> , <i>SMAD4</i> и <i>BMPRI1A</i> : .....	25
При выявлении мутации гена <i>STK11</i> : .....	25
При выявлении мутаций генов <i>SMAD4</i> , <i>BMPRI1A</i> : .....	26
Список литературы .....	27

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственные опухолевые синдромы (НОС) представляют собой самую частую наследственную патологию и обуславливают около 10% случаев злокачественных новообразований во всем мире. Этиологическим фактором НОС являются патогенные герминальные (наследуемые) варианты (мутации) в онкогенах и генах-онкосупрессорах, которые принимают участие в работе ключевых сигнальных путей клетки, регулируют развитие, дифференцировку, апоптоз клетки. В большинстве случаев НОС характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с 50% риском наследования, объясняя вертикальную передачу мутации и отягощенность семейного анамнеза злокачественными новообразованиями (ЗНО). Реже НОС обусловлены аутосомно-рецессивным наследованием, для реализации которых необходимо повреждение обеих копий гена.

На сегодняшний день наиболее изученными НОС являются синдром наследованного рака молочной железы и яичников (гены *BRCA1*, *BRCA2*), синдром Линча (гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* *PMS2* и др.), семейный аденоматоз толстой кишки (ген *APC*), семейный медуллярный рак щитовидной железы (ген *RET*), *MutYH*-ассоциированный полипоз (ген *MutYH*), наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (синдром Ли-Фраумени, ген *TP53*), наследственный диффузный рак желудка (ген *CDH1*) и некоторые другие. Каждый из описанных синдромов характеризуется различной степенью пенетрантности, обуславливая высокий или умеренный риск развития ЗНО, и определенным спектром органов-мишеней. Среди клинических особенностей различных НОС отмечены более ранний возраст манифестации рака (преимущественно в возрасте до 50 лет) высокая частота развития первично-множественных ЗНО (ПМЗНО).

В настоящее время раннее выявление носительства патогенных герминальных вариантов в генах НОС позволяет разработать персонализированную программу скринингового обследования здоровых

обладателей мутации с целью раннего выявления ЗНО с учетом индивидуального риска развития рака. Информированность о носительстве патогенной мутации при манифестации заболевания определяет необходимость проведения расширенного объема оперативного вмешательства, а также служит ориентиром для персонализации лекарственной терапии. Кроме того, наличие подтвержденного молекулярно-генетическими методами НОС (например, *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы, семейного аденоматоза и др.), позволяет проводить превентивные оперативные вмешательства, снижая риск развития как первичного рака, так и ПМЗНО.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ СОПРОВОЖДЕНИЮ  
ПАЦИЕНТОВ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМИ (ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ)  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ЦЕЛЬЮ  
ВЫЯВЛЕНИЯ ВТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА РАННЕЙ  
СТАДИИ И ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ  
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ<sup>1</sup>**

При выявлении **патогенных** и/или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций), являющихся вероятной причиной заболевания, **у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием**, рекомендована консультация врача-онколога и/или врача-генетика и мероприятия по дальнейшему наблюдению и раннему выявлению вторых первичных солидных опухолей, а также возможным изменением и дополнением схемы лечения. Консультация врача-генетика рекомендована с целью проведения сегрегационного анализа в семье, выявления групп высокого онкологического риска среди родственников пациента.

Допускается изменение алгоритма лечения в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

Возможность оперативного вмешательства с профилактической целью рассматривается в индивидуальном порядке.

При выявлении вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций) с неопределенной клинической значимостью **у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием** рекомендована консультация врача-генетика и продолжение плановой противоопухолевой терапии. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности с неопределенной клинической значимостью могут быть реклассифицированы

---

<sup>1</sup> При выявлении патогенных и/или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций), являющихся вероятной причиной заболевания, у пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием.



как патогенные или доброкачественные при получении новых научных данных и требуют перепроверки клинической значимости 1 раз в год.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

### При выявлении мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*:

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей**;

- Для **женщин** при раке молочной железы решение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии контралатеральной молочной железы и тубовариоэктомии должно осуществляться на консилиуме с участием врача медицинского генетика, врача-хирурга/пластического хирурга, врача-онколога и медицинского психолога; проведение процедур хирургической профилактики наследственного рака молочной железы и рака яичников должно осуществляться в специализированном онкологическом учреждении, имеющего опыт проведения подобных вмешательств[1];

Если в рамках хирургического этапа лечения не проведена двусторонняя мастэктомия, рекомендована консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз 6 мес., а также:

- *в возрасте 25–29 лет*: МРТ молочной железы с контрастированием 1 раз в 12 мес. (или маммография с томосинтезом, если проведение МРТ недоступно);

- *в возрасте 30–75 лет*: маммография с томосинтезом и МРТ молочной железы с контрастированием 1 раз в 12 мес.;

- *в возрасте >75 лет*: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;

- *с 30–35 лет* скрининг рака яичников: трансвагинальное ультразвуковое исследование в сочетании с определением СА-125 в сыворотке крови 1 раз в 12 мес.;

- *в схему лечения* могут быть включены мишень-специфические (ингибиторы PARP) противоопухолевые лекарственные препараты согласно действующим клиническим рекомендациям [1];

- Для **мужчин** скрининг рака предстательной железы:

- с 40 лет пальцевое ректальное исследование, исследование уровня ПСА 1 раз в 12 мес. (при выявлении вариантов гена *BRCA1* – опционально).

- Для мужчин и женщин скрининг рака поджелудочной железы:

- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и / или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.

### **При выявлении мутации гена *TP53*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**

- Для женщин рекомендована консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз в 6 мес., а также дополнительно:

- в возрасте 20–29 лет: МРТ молочной железы с контрастированием 1 раз в 12 мес. (или маммография с томосинтезом, если проведение МРТ недоступно);

- в возрасте 30–75 лет: маммография с томосинтезом и МРТ молочной железы с контрастированием 1 раз в 12 мес.;

- в возрасте >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;

- с 30-35 лет скрининг рака эндометрия: возможно проведение биопсии эндометрия каждые 1-2 года (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).

- Для мужчин и женщин:

- с 18 лет для исключения меланомы кожи осмотр онколога-дерматолога 1 раз в 12 мес.;

- с 25 лет (или за 5 лет до возраста развития самого раннего известного рака толстой кишки в семье) скрининг рака толстой кишки и желудка: колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2–5 лет;
- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием / магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование каждые 12 мес.;
- с 18 лет поиск злокачественных новообразований других локализаций: МРТ всего тела 1 раз в 12 мес. (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).

#### **При выявлении мутации гена *PTEN*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**
- Для женщин консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз в 6 мес., а также дополнительно:
  - с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ здоровой молочной железы с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
  - возраст >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;
  - с 30-35 лет скрининг рака эндометрия: возможно проведение биопсии эндометрия 1 раз в 1-2 года, начиная (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).
- Для мужчин и женщин:
  - с 18 лет для исключения меланомы осмотр онколога-дерматолога 1 раз в 12 мес.;

- с 18 лет скрининг рака щитовидной железы: ультразвуковое исследование щитовидной железы 1 раз в 12 мес.;
- с 35 лет скрининг рака толстой кишки: колоноскопия 1 раз в 5 лет (или чаще при выявлении полипов) если нет симптомов, или если у родственника I/II степени родства рак толстой кишки выявлен до 40 лет, либо за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака толстой кишки в семье;
- с 40 лет скрининг рака почек: ультразвуковое исследование почек 1 раз в 1-2 года.

#### **При выявлении мутации гена *PALB2*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**
- Для женщин консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:
  - с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочной железы с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
  - возраст > 75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;
  - с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.

#### **При выявлении мутации гена *CDH1* при раке желудка:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**

- Для женщин консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:

- с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
- в возрасте >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке.

**При выявлении мутаций в генах *ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**

- Для женщин консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:

- с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
- в возрасте >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке.

При выявлении мутаций других генов лечение осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

### При выявлении мутации гена *APC*:

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**
- Для мужчин и женщин с *18 лет*:
  - при выявлении рака рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении колпроктэктомии;
  - скрининг рака желудка: эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2-3 года;
  - скрининг рака щитовидной железы: УЗИ щитовидной железы 1 раз в 12 мес.

### При выявлении мутации гена *STK11*:

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**
- Для мужчин и женщин:
  - с *18 лет* колоноскопия с полипэктомией 1 раз в год. Рассмотрение вопроса о проведении тотальной колэктомии **при невозможности проведения полипэктомии из-за большого количества полипов или при подозрении на их малигнизацию;**
  - с *18 лет* (или с момента выявления мутации): эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2 года с удалением всех полипов размером более 3 мм; при выявлении полипов тонкой кишки рекомендована полипэктомия для всех полипов, вызывающих симптомы, и полипов размером >10 мм;
  - с *50 лет* (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье): МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.;
- для женщин:

- с 30 лет консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование здоровой молочной железы 1 раз в 6 мес., а также дополнительно МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
- с 25 лет скрининг рака яичников и эндометрия: осмотр гинеколога, трансвагинальное УЗИ органов малого таза 1 раз в 12 мес.

**При выявлении мутаций генов *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития вторых первичных опухолей;**

**- Для мужчин и женщин:**

- с 18 лет **при возникновении рака** в толстой кишке рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении профилактической колэктомии, колпроктэктомии – при локализации рака в прямой кишке; окончательное решение по объему оперативного вмешательства остается за пациентом. В схему лечения могут быть включены иммуноонкологические и другие противоопухолевые лекарственные препараты согласно действующим клиническим рекомендациям [2];
- с 27 лет (или за 2–5 лет до возраста развития самого раннего рака желудка в семье) скрининг рака желудка: эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 1-2 года;
- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.;
- при мутации гена *MSH2* с 32 лет дополнительно рекомендовано обследование органов мочевыделительной системы и выполнение цитологического анализа мочи.

- Для женщин рекомендован скрининг рака яичников и эндометрия:



- с 27 лет: трансвагинальное УЗИ матки с придатками в сочетании с исследованием СА-125 в сыворотке крови 1 раз в 12 мес.;
- с 30-35 лет возможно проведение биопсии эндометрия 1 раз в 1-2 года, начиная (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации) и рассмотрение вопроса о проведении профилактической пангистерэктомии.

При выявлении мутаций других генов лечение осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗДОРОВЫХ  
НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ, С ЦЕЛЬЮ  
ВЫЯВЛЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА РАННЕЙ СТАДИИ И  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ<sup>2</sup>**

При выявлении **патогенных** и/или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций), приводящих к повышенному риску развития злокачественных новообразований, **у здоровых носителей** рекомендована консультация врача-онколога и/или врача-генетика и дальнейшее наблюдение для раннего выявления солидных опухолей. Консультация врача-генетика рекомендована с целью проведения сегрегационного анализа в семье, выявления групп высокого онкологического риска среди родственников обладателя мутации.

Допускается изменение алгоритма обследования в зависимости от клинической ситуации в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

При выявлении вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций) с неопределенной клинической значимостью **у здоровых носителей** рекомендована консультация врача-генетика. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности с неопределенной клинической значимостью могут быть реклассифицированы как патогенные или доброкачественные при получении новых научных данных и требуют перепроверки клинической значимости раз в год.

---

<sup>2</sup> При выявлении патогенных и/или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций), приводящих к повышенному риску развития злокачественных новообразований, у здоровых носителей.

### **При выявлении мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы, яичников и поджелудочной железы;**
- Для **женщин с 20 лет** скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 6 мес., а также:
  - в *возрасте 25–29 лет*: МРТ молочных желез с контрастированием 1 раз в 12 мес. (или маммография с томосинтезом, если проведение МРТ недоступно);
  - в *возрасте 30–75 лет*: маммография с томосинтезом и МРТ молочных желез с контрастированием 1 раз в 12 мес.;
  - в *возрасте >75 лет*: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;
  - с *30–35 лет* скрининг рака яичников: трансвагинальное УЗИ в сочетании с определением СА-125 в сыворотке крови 1 раз в 12 мес.;
  - с *50 лет* (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.
- Для **мужчин** консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы, предстательной железы и поджелудочной железы;**
  - с *35 лет* скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 6 мес.;
  - с *50 лет* (или за 10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы у мужчин в семье) маммография у мужчин с гинекомастией 1 раз в 12 мес.;

- с 40 лет скрининг рака предстательной железы: пальцевое ректальное исследование, исследование уровня ПСА 1 раз в 12 мес. (при выявлении вариантов гена *BRCA1* – опционально);
- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.

### **При выявлении мутации гена *TP53*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы, рака поджелудочной железы и колоректального рака и злокачественных новообразований других локализаций;**
- Для женщин с 20 лет рекомендован скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 6 мес., а также дополнительно:
  - в возрасте 20–29 лет: МРТ молочных желез с контрастированием 1 раз в 12 мес. (или маммография с томосинтезом, если проведение МРТ недоступно);
  - в возрасте 30–75 лет: маммография с томосинтезом и МРТ молочных желез с контрастированием 1 раз в 12 мес.;
  - в возрасте >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке.
- Для мужчин и женщин:
  - с 18 лет осмотр онколога дерматолога для исключения меланомы 1 раз в 12 мес.;
  - с 25 лет (или за 5 лет до возраста развития самого раннего известного рака толстой кишки в семье) скрининг рака толстой кишки и желудка: колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2–5 лет;

- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование каждые 12 мес.,
- с 18 лет поиск злокачественных новообразований других локализаций: МРТ всего тела 1 раз в 12 мес. (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).

#### **При выявлении мутации гена *PTEN*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы, колоректального рака и рака эндометрия;**
- Для женщин с 25 лет (или за 5–10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье) скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 6 мес., а также дополнительно:
  - с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
  - возраст >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;
  - с 30-35 лет скрининг рака эндометрия: возможно проведение биопсии эндометрия 1 раз в 1-2 года, начиная (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).
- Для мужчин и женщин:
  - с 18 лет для исключения меланомы осмотр онколога-дерматолога 1 раз в 12 мес.;
  - с 18 лет скрининг рака щитовидной железы: ультразвуковое исследование щитовидной железы 1 раз в 12 мес.;

- с 35 лет скрининг рака толстой кишки: колоноскопия 1 раз в 5 лет (или чаще при выявлении полипов) если нет симптомов, или если у родственника I/II степени родства рак толстой кишки выявлен до 40 лет, либо за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака толстой кишки в семье;
- с 40 лет скрининг рака почек: ультразвуковое исследование почек 1 раз в 1-2 года.

### **При выявлении мутации гена *PALB2*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы у женщин и поджелудочной железы;**
- Для женщин с 30–35 лет скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:
  - с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
  - возраст > 75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке;
  - с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.
- Для мужчин и женщин:
  - с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-

резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.

#### **При выявлении мутации гена *CDH1*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития рака молочной железы у женщин и рака желудка;**
- Для женщин с 30-35 лет скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:
  - с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье): МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес.;
  - в возрасте >75 лет: дополнительные методы обследований в индивидуальном порядке.
- Для мужчин и женщин:
  - с 18 лет скрининг рака желудка: гастроскопия с рандомной биопсией (не менее 15) дна, кардии, тела, переходной зоны, антрума, препилорической зоны 1 раз в 12 мес.

#### **При выявлении мутаций генов *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака эндометрия (у женщин);**
- Для мужчин и женщин:
  - с 22 лет (или за 2–5 лет до возраста развития самого раннего рака толстой кишки, если он диагностирован до 25 лет) скрининг рака толстой кишки: колоноскопия 1 раз в 1-2 года;

- с 27 лет (или за 2–5 лет до возраста развития самого раннего рака желудка в семье) скрининг рака желудка: эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 1-2 года;
- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.;
- при мутации в гене *MSH2* с 32 лет дополнительно рекомендовано обследование органов мочевыделительной системы и выполнение цитологического анализа мочи.
- Для женщин с 30-35 лет рекомендован скрининг рака эндометрия и яичников:
  - ультразвуковое исследование матки с придатками 1 раз в 12 мес.;
  - возможно проведение биопсии эндометрия 1 раз в 1-2 года (назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).

#### **При выявлении мутации гена *APC*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития колоректального рака;**
- Для мужчин и женщин:
  - с 18 лет (или с момента выявления мутации) скрининг рака толстой кишки: колоноскопия 1 раз в 12 мес. и консультация хирурга-онколога с целью рассмотрения возможности и целесообразности профилактической колпроктэктомии. Хирургическое лечение аденоматозного полипоза следует выполнять в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения подобных вмешательств [3];
  - с 18 лет (или с момента выявления мутации) скрининг рака щитовидной железы: УЗИ щитовидной железы 1 раз в 12 мес.;



- с 20 лет скрининг рака желудка: эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2-3 года.

**При выявлении мутаций генов *ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D, MutYH, STK11, SMAD4* и *BMPR1A*:**

- Консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития некоторых злокачественных новообразований, включая рак молочной железы и яичников (у женщин) и колоректального рака.**

- Для женщин при выявлении мутаций генов *ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D* рекомендован скрининг рака молочной железы: консультация онколога-маммолога, ультразвуковое исследование молочных желез 1 раз в 12 мес., а также дополнительно:

- с 30–35 лет (или за 5-10 лет до возраста развития самого раннего известного рака молочной железы в семье) МРТ молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом 1 раз в 12 мес;

- в возрасте >75 лет: дополнительные обследования в индивидуальном порядке.

- Для мужчин и женщин при выявлении **биаллельных мутаций гена *MutYH*** рекомендована консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске развития колоректального рака, Фатерова сосочка;**

- с 25–30 лет скрининг рака толстой кишки: колоноскопия 1 раз в 1-2 года;

- с 30–35 лет возможно проведение эзофагогастродуоденоскопия (включая полную визуализацию Фатерова сосочка).

**При выявлении мутации гена *STK11*:**

- Для мужчин и женщин рекомендована консультация врача-генетика, включающая **информирование о повышенном риске рака молочной**

**железы, эндометрия, яичников (у женщин), колоректального рака, рака поджелудочной железы:**

- с 18 лет скрининг колоректального рака: колоноскопия с полипэктомией всех полипов >3 мм 1 раз в 2-3 года;
- с 18 лет скрининг рака желудка: эзофагогастродуоденоскопия с удалением всех полипов размером более 3 мм 1 раз в 2-3 года; при выявлении полипов толстой кишки рекомендована полипэктомия для всех полипов, вызывающих симптомы, и полипов размером >10 мм;
- с 50 лет (или за 10 лет до возраста развития самого раннего экзокринного рака поджелудочной железы в семье) скрининг рака поджелудочной железы: МРТ с контрастированием/ магнитно-резонансная холангиопанкреатография и/или эндоскопическое ультразвуковое исследование 1 раз в 12 мес.
- Для женщин с 25 лет скрининг рака молочной железы, эндометрия и яичников:
  - осмотр онколога-маммолога, УЗИ молочных желез, маммографии с томосинтезом и/или МРТ молочных желез 1 раз в 12 мес.;
  - гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ органов малого таза 1 раз в 12 мес.

**При выявлении мутаций генов *SMAD4*, *BMPRIA*:**

- Консультация врача-генетика, включающая информирование о повышенном риске развития колоректального рака и рака желудка;
- Для мужчин и женщин с 18 лет скрининг рака толстой кишки и желудка:
  - колоноскопия 1 раз в 2–3 года, при выявлении полипов колоноскопия 1 раз в 1-2 года;
  - эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 2-3 года.

При выявлении мутаций других генов порядок профилактических обследований определяется в соответствии с приказом Министерства

здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

### **Список литературы:**

1. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомамологов»; 2021; [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4).

2. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Российское общество специалистов по колоректальному раку, Общероссийская общественная организация "Ассоциация колопроктологов России", Ассоциация онкологов России; 2022; [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_3).

3. Клинические рекомендации «Аденоматозный полипозный синдром». Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», 2022, [Электронный ресурс]. URL: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://new.gnck.ru/specialists/zhurnal-koloproktologiya/journal\\_2\\_80\\_2022.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://new.gnck.ru/specialists/zhurnal-koloproktologiya/journal_2_80_2022.pdf)