

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-58-63>



Молекулярно-генетическое профилирование пациентов с аденоматозными полипами желудочно-кишечного тракта

Лисица Т.С.¹, Данишевич А.М.², Хахина А.О.¹, Ибрагимова А.Ш.¹, Шагина А.Д.¹, Валеева А.Е.², Бодунова Н.А.², Абрамов И.С.¹, Шипулин Г.А.¹

¹ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (ул. Погодинская, д. 10с1, г. Москва, 119121, Россия)

²ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: поиск наследственных мутаций у пациентов с аденоматозными полипами желудочно-кишечного тракта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в ретроспективное когортное исследование были включены 8 пациентов с аденоматозными полипами желудочно-кишечного тракта (от 4 до нескольких сотен). Были исследованы гены APC, AXIN2, BMPR1A, BRCA2, CDH1, CHEK2, EPCAM, GALNT12, GREM1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MutYH, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, SMAD4, STK11 методом высокопроизводительного секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у 5 пациентов были обнаружены патогенные мутации в генах APC (3 пациента с количеством полипов > 100), POLE (1 пациент с количеством полипов < 10), MutYH (1 пациент — с 2 мутациями при количестве полипов > 28; 1 пациент с моноаллельной мутацией в сочетании с мутацией в гене APC при количестве полипов > 100).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: вероятность обнаружения патогенной мутации возрастает с увеличением количества полипов у пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденоматозные полипы, полипы желудка, полипы толстой кишки, семейный аденоматозный полипоз, NGS, таргетное секвенирование

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Исследование выполнено в рамках государственного задания №№ 388-00102-20-01/ 388-00154-21-00.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лисица Т.С., Данишевич А.М., Хахина А.О., Ибрагимова А.Ш., Шагина А.Д., Валеева А.Е., Бодунова Н.А., Абрамов И.С., Шипулин Г.А. Молекулярно-генетическое профилирование пациентов с аденоматозными полипами желудочно-кишечного тракта. Колопроктология. 2022; т. 21, № 2, с. 58–63. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-58-63>

Molecular-genetic profiling in patients with adenomatous polyps of the gastrointestinal tract

Tatiana S. Lisitsa¹, Anastasia M. Danishevich², Anastasia O. Khakhina¹, Amina S. Ibragimova¹, Anastasia D. Shagina¹, Alexandra E. Valeeva², Natalya A. Bodunova², Ivan S. Abramov¹, German A. Shipulin¹

¹Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency (Pogodinskaya street, 10 bld. 1, Moscow, 119121, Russia)

²State budgetary healthcare institution "The Loginov Moscow Clinical Scientific Center under the Health department of Moscow" (Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia)

ABSTRACT

AIM: to reveal hereditary mutations in patients with adenomatous polyps of the gastrointestinal tract.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective cohort study included 8 patients with adenomatous polyps of the gastrointestinal tract (ranging from 4 to several hundred). The APC, AXIN2, BMPR1A, BRCA2, CDH1, CHEK2, EPCAM, GALNT12, GREM1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MutYH, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, SMAD4, STK11 genes were studied using new generation sequencing.

RESULTS: five patients were found to have pathogenic mutations in the genes APC (3 patients with > 100 polyps), POLE (1 patient with < 10 polyps), MutYH (1 patient with 2 mutations with > 28 polyps; 1 patient with monoallelic mutation in combination with a mutation in the APC gene with a number of polyps > 100).

CONCLUSION: the probability of detecting a pathogenic mutation increases with an increase in the number of polyps in a patient.

KEYWORDS: adenomatous polyps, gastric polyps, colon polyps, familial adenomatous polyposis, NGS, targeted sequencing

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Lisitsa T.S., Danishevich A.M., Khakhina A.O., Ibragimova A.S., Shagina A.D., Valeeva A.E., Bodunova N.A., Abramov I.S., Shipulin G.A. Molecular-genetic profiling in patients with adenomatous polyps of the gastrointestinal tract. *Koloproktologia*. 2022;21(2):58–63. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-58-63>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Лисица Татьяна Сергеевна, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, ул. Погодинская, д. 10с1, Москва, 119121, Россия; e-mail: TLisitsa@cspmrz.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Lisitsa T.S., Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Pogodinskaya street, 10 bld. 1, Moscow, 119121, Russia; e-mail: TLisitsa@cspmrz.ru

Дата поступления — 02.02.2022

Received — 02.02.2022

После доработки — 16.03.2022

Revised — 16.03.2022

Принято к публикации — 21.05.2022

Accepted for publication — 21.05.2022

ВВЕДЕНИЕ

Полипы толстой кишки (ТК) представляют собой новообразования, выступающие над поверхностью слизистой оболочки в просвет ТК [1]. По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) полипы можно разделить на четыре типа: аденоматозные, воспалительные, гиперпластические и гамартонные [2]. По данным Всемирного гастроэнтерологического общества, при проведении колоноскопии в рамках скрининга аденоматозные полипы диагностируются у 18–36% пациентов [3].

Полипы желудка обнаруживаются у 1–4% пациентов, прошедших гастроскопию. Гиперпластические и аденоматозные полипы часто встречаются на фоне инфицирования *H. Pylori*, но могут проявляться и при наследственных опухолевых синдромах (НОС), таких как синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки (САТК). Распознавание синдромальных полипов желудка важно для ведения пациентов [4].

Различают классический и аттенуированный САТК. Классическая форма САТК характеризуется развитием от ста до тысяч аденом прямой и толстой кишки в течение второго-третьего десятилетия жизни. Частота встречаемости САТК составляет примерно 1 из 8300 случаев. Данное заболевание является причиной возникновения около 1% случаев колоректального рака (КРР) [5]. Классический САТК наследуется по аутосомно-доминантному типу и возникает в результате герминальной мутации в гене *APC*. Белок APC является классическим опухолевым супрессором, который играет центральную роль в передаче сигналов каскада Wnt, частично путем регуляции деградации β-катенина. Примерно у 10% пациентов мутации в гене *APC* возникают *de novo*, нередко встречается мозаицизм [5,6].

Аттенуированный САТК (АСАТК), характеризуется меньшим количеством аденоматозных полипов ТК

(обычно менее 100), более поздним возрастом их появления [7]. У пациентов с АСАТК также повышен риск развития злокачественных новообразований [8]. Причиной АСАТК являются мутации в гене *APC* в кодонах 1–157, 1595–2843 и 9 экзоне [9]. При этом схожая клиническая картина наблюдается при наличии мутаций в генах *MutYH* и *POLD1/POLE*.

MutYH-ассоциированный полипоз (МАР) характеризуется развитием от 20 до 100 аденоматозных полипов ТК, однако могут встречаться гиперпластические, зубчатые полипы и смешанные (гиперпластические и аденоматозные) полипы. Часто встречаются аденомы двенадцатиперстной кишки. В некоторых случаях пациенты могут иметь фенотип сходный с классической формой САТК [10]. У пациентов с МАР риск развития КРР в возрасте 60 лет колеблется от 43% до 100%. У некоторых пациентов КРР развивается при отсутствии полипоза [11,12]. Причиной МАР является наличие гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *MutYH*, который кодирует ДНК-гликозилазу, участвующую в эксцизионной репарации ДНК.

Другая форма семейного полипоза, ассоциированная с герминальными мутациями в генах *POLE* и *POLD1* (Polymerase Proofreading-Associated Polyposis, PPAP), кодирующих экзонуклеазный домен ДНК-полимераз ε и δ, соответственно. В этом случае экзонуклеазная активность ДНК-полимеразы утрачивается, в то время как полимеразная активность сохраняется. Опухоли таких пациентов имеют МСS фенотип, однако накапливают миссенс-мутации [12].

NTHL1, также как и *MutYH*, является геном ДНК-гликозилазы, лежащим в основе аутосомно-рецессивного полипоза с высокой пенетрантностью. *NTHL1* кодирует ДНК-гликозилазу пути эксцизионной репарации [13]. У ряда пациентов было описано рецессивное наследование аденоматозного полипоза, связанного с мутациями в гене *MSH3* [14].

Таблица 1. Клинические характеристики обследованной группы пациентов
Table 1. Clinical characteristics of the examined group of patients

№	Пол	Клинические проявления	ВД полипов	Локализация полипов	Кол-во полипов	ЗНО в личном анамнезе (ВД)	Семейный анамнез (родственники I/II степени родства)
1	Ж	Нет	39	ТК	4	РЖ (39)	РЖ/нет
2	М	Вздутие живота, частый, жидкий стул	23	ТК + Ж	Тотально	Нет	Нет/нет
3	Ж	Боли в эпигастрии	21	ТК	< 10	РТК (21)	Нет/нет
4	Ж	Нет	59	ТК	> 15	Нет	РПрЖ/РПрЖ, РЖКТ
5	М	Нет	60	ТК	> 100	Нет	АП/нет
6	М	Кровь в стуле	50	ТК	> 28	Синхронный РТК (50)	Нет/нет
7	М	Нет	23	ТК	Тотально	Гепатобластома (1)	АП/нет
8	М	Кровь в стуле	37	ТК	> 10	Нет	Лейкоз/нет

Сокращения: ВД — возраст на момент диагностики, РЖ — рак желудка, РПрЖ — рак предстательной железы, РЖКТ — рак органов желудочно-кишечного тракта, АП — аденоматозный полипоз, РТК — рак толстой кишки, ЗНО — злокачественное новообразование, ТК — толстая кишка, Ж — желудок.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление и анализ молекулярно-генетических особенностей пациентов с аденоматозными полипами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены образцы периферической крови 8 пациентов, проходивших обследование и лечение на базе ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ в период с 2020–2021 гг. У половины пациентов ($n = 4$) жалобы со стороны ЖКТ отсутствовали, полипы были диагностированы в ходе планового обследования. У 4 пациентов полипоз сопровождался жалобами на боли в эпигастриальной области, вздутие живота, частый жидкий стул или запоры. Средний возраст на момент диагностики полипов составил 39 ± 13 лет. В большинстве случаев ($n = 7$) выявлен изолированный полипоз толстой кишки, у одного пациента — синхронное поражение желудка. Тотальный полипоз диагностирован у 2 обследованных. У 4 пациентов в личном анамнезе — злокачественные новообразования (ЗНО) различных локализаций. Подробные клинические данные пациентов описаны в таблице 1. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, и от каждого больного было получено информированное согласие.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen), на автоматизированной системе выделения ДНК, РНК и белков QIAcube.

Подготовку библиотек ДНК осуществляли с помощью набора КАРА Hyper Prep Kit (Roche) по стандартному протоколу с ферментативной фрагментацией нуклеиновых кислот. Гибридизационное селективное

обогащение проводили с использованием кастомной панели зондов по стандартному протоколу Hyper (Roche). Дизайн панели зондов был проведен с помощью он-лайн сервиса Hyper Design (Roche), включал кодирующие участки, сайты сплайсинга и UTR области, относящиеся к генам, ассоциированным с развитием НОС, в том числе *APC*, *AXIN2*, *BMPR1A*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *GALNT12*, *GREM1*, *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MutYH*, *NTHL1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *SMAD4*, *STK11*, нарушения в которых связаны с развитием полипов ЖКТ, а также рака желудка и КРР.

В качестве секвенирующей платформы была использована система MiSeq (Illumina). Данные секвенирования анализировались в соответствии с рекомендациями GATK Best Practices (институт Броуда) для поиска герминальных и соматических мутаций по алгоритму, описанному нами ранее [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 5 пациентов установлена наследственная природа заболевания (Табл. 2). У одного пациента с клинической картиной тотального полипоза ТК и синхронного полипоза желудка и другого больного тотальным полипозом ТК и гепатобластомой в анамнезе выявлены ранее описанные герминальные патогенные варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) с.3927_3931del, p.Glu1309 AspfsTer, rs121913224 и с.3183_3187del, p.Gln1062Ter, rs587779352 в гене *APC* в гетерозиготной форме, соответственно, ассоциированные с классической формой САТК (OMIM# 175100). У пациента 60 лет с наличием более 100 аденоматозных полипов, имеющего родственника с аденоматозным полипозом, выявлен ранее описанный ВНП с.1192_1193del, p.Lys398GluTer, rs387906238 в гене *APC* в гетерозиготной форме, а также с.1187G>A, p.Gly369Asp, rs36053993 в гене *MutYH* в гетерозиготной форме. С учетом клинической

Таблица 2. Результаты исследования на наличие герминальных патогенных ВНП
Table 2. Germline pathogenic variants of nucleotide sequence

№	Ген	ВНП	rsID	Класс патогенности варианта
1			Не выявлено	
2	<i>APC</i>	chr5:112839515delAAAAG c.3927_3931del, p.Glu1309AspfsTer	rs121913224	Класс 5 (Патогенный)
3	<i>POLE</i>	chr12:132676655T>C c.802-2A>G	—	Класс 5 (Патогенный)
4			Не выявлено	
5	<i>MutYH</i>	chr1:45331556C>T c.1187G>A, p.Gly369Asp	rs36053993	Класс 5 (Патогенный)
	<i>APC</i>	chr5:112819224 delAA c.1192_1193del, p.Lys398GlufsTer	rs387906238	Класс 5 (Патогенный)
6	<i>MutYH</i>	chr1:45331556C>T c.1187G>A, p.Gly369Asp	rs36053993	Класс 5 (Патогенный)
	<i>MutYH</i>	chr1:45332791C>T c.548G>A, p.Gly183Asp	rs587781864	Класс 4 (Вероятно патогенный)
7	<i>APC</i>	chr5:112838774delAAAC c.3183_3187del, p.Gln1062Ter	rs587779352	Класс 5 (Патогенный)
8			Не выявлено	

картины и присутствия патогенного ВНП в 398 кодоне гена *APC*, можно говорить о наличии у данного пациента аттенуированной формы САТК.

У пациента 50 лет с наличием более 28 аденоматозных полипов, синхронным РТК и отсутствием ЗНО в семейном анамнезе в гене *MutYH* выявлены ВНП с.1187G > A, p.Gly369Asp, rs36053993 в гетерозиготной форме, описанный в базах данных Varsome, InSight как патогенный, и с.548G > A, p.Gly183Asp, rs587781864 зарегистрированный в базе данных Varsome как вероятно патогенный. Принимая во внимание характерную клиническую картину и аутосомно-рецессивный тип наследования, следует расценивать данное заболевание как *MutYH*-ассоциированный полипоз ТК (OMIM # 608456).

Наиболее интересным случаем является пациентка 21 года с наличием менее 10 полипов и аденокарциномой ректосигмоидного отдела ТК с метастазами в печень. У пациентки выявлен ранее не описанный ВНП с.802-2A>G в гене *POLE*, который находится в высококонсервативной области гена и представлен заменой одного нуклеотида в каноническом сайте сплайсинга. Согласно критериям ACMG [16], данный ВНП можно расценивать как патогенный клинически значимый, ассоциированный с РРАР и предрасположенностью к КРР, тип 12 (OMIM # 615083). Согласно исследованию, проведенному Bellido et al, у пациентов с патогенными ВНП в гене *POLE* более 2 аденом ТК встречаются в 81,8% случаев, среднее количество аденом ТК составляет 19,3 (1–68), а частота развития КРР у носителей мутации *POLE* составляет 63,8%, средний возраст на момент постановки диагноза 40,7 лет. Надо отметить, что в данном исследовании рассмотрены только пациенты с миссенс-вариантом с.1270C>G, p.Leu424Val, rs483352909 и для пациентов с нонсенс-вариантами или мутациями сайта

сплайсинга клиническая картина может отличаться. Авторы предлагают критерии отбора пациентов на генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *POLE*: наличие 20–100 аденоматозных полипов ТК, или соответствие критериям Амстердам I, или наличие РТК и 5–20 аденоматозных полипов ТК в возрасте до 50 лет, или наличие РТК и 5–20 аденоматозных полипов ТК и родственника 1 степени родства с РТК, диагностированным в возрасте до 50 лет, или наличие РТК и 5–20 аденоматозных полипов ТК и более двух родственников 1–2 степени родства с РТК, диагностированным в любом возрасте [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время описано несколько как доминантных, так и рецессивных НОС, клиническим проявлением которых являются аденоматозные полипы ТК и/или желудка. В связи с этим существует необходимость формирования стратегии молекулярно-генетического тестирования, утверждения необходимого минимального списка генов и очередности исследования. Также одной из важных ступеней на пути определения оптимальной тактики профилактики, ранней диагностики, лечения и дальнейшего сопровождения пациентов с полипозом, может стать организация проспективного наблюдения за состоянием пациентов — носителей мутаций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор образцов и клиничко-анамнестическая характеристика: Данишевич А.М., Валеева А.Е.
 Экспериментальная часть: Хахина А.О., Ибрагимова А.Ш., Шагина А.Д.

Концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание и рецензирование статьи: *Абрамов И.С., Лисица Т.С., Бодунова Н.А., Шипулин Г.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Sample collection and clinical and anamnestic characteristics: *Anastasia M. Danishevich, Alexandra E. Valeeva*
Experimental part: *Anastasia O. Khakhina, Amina Sh. Ibragimova, Anastasia D. Shagina*
Research concept and design, data processing, writing and reviewing articles: *Ivan S. Abramov, Tatiana S. Lisitsa, Natalya A. Bodunova, German A. Shipulin*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Лисица Т. С. — 0000-0002-6212-7627
Данишевич А.М. — 0000-0002-3573-8342

Хахина А. О. — 0000-0002-0723-9765
Ибрагимов А.Ш. — 0000-0003-0485-7450
Шагина А.Д. — 0000-0002-0673-4908
Валеева А.Е. — 0000-0002-6228-5756
Бодунова Н.А. — 0000-0002-3119-7673
Абрамов И.С. — 0000-0002-6954-1564
Шипулин Г.А. — 0000-0002-3668-6601

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatiana S. Lisitsa — 0000-0002-6212-7627
Anastasia M. Danishevich — 0000-0002-3573-8342
Anastasia O. Khakhina — 0000-0002-0723-9765
Amina Sh. Ibragimova — 0000-0003-0485-7450
Anastasia D. Shagina — 0000-0002-0673-4908
Alexandra E. Valeeva — 0000-0002-6228-5756
Natalya A. Bodunova — 0000-0002-3119-7673
Ivan S. Abramov — 0000-0002-6954-1564
German A. Shipulin — 0000-0002-3668-6601

ЛИТЕРАТУРА

- Huang Y, Gong W, Su B, et al. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol.* 2010;45:838–45. DOI: [10.1007/s00535-010-0227-3](https://doi.org/10.1007/s00535-010-0227-3)
- Hao Y, Wang Y, Qi M, et al. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps. *Gut Liver.* 2020;14:399–411. DOI: [10.5009/gnl19097](https://doi.org/10.5009/gnl19097)
- Скрининг колоректального рака. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы. *WGO.* 2008.
- Brosens LAA, Wood LD, Offerhaus GJ, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol.* 2016;24:185–99. DOI: [10.1177/1066896915620013](https://doi.org/10.1177/1066896915620013)
- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22. DOI: [10.1186/1750-1172-4-22](https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22)
- Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature.* 1992;359:235–7. DOI: [10.1038/359235a0](https://doi.org/10.1038/359235a0)
- Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М. и соавт. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(6):51–57. DOI: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57)
- Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2:43–55. DOI: [10.1023/a:1023286520725](https://doi.org/10.1023/a:1023286520725)
- Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов (автореф. ... д-ра. мед. наук). Москва. 2017; 48 с.
- Тобоева М.К., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и соавт. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):97–100. DOI: [10.26442/00403660.2019.02.001124](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.001124)
- Nielsen M, Infante E, Brand R. *MutYH* Polyposis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/> (accessed 25 Jan 2022).
- Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel).* 2018;6:E31. DOI: [10.3390/medsci6020031](https://doi.org/10.3390/medsci6020031)
- Weren RD, Ligtenberg MJ, Geurts van Kessel A, et al. NTHL1 and *MutYH* polyposis syndromes: two sides of the same coin? *J Pathol.* 2018;244:135–42. DOI: [10.1002/path.5002](https://doi.org/10.1002/path.5002)
- Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet.* 2016;99:337–51. DOI: [10.1016/j.ajhg.2016.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.015)
- Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М. и соавт. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Практическая медицина.* 2021;12(3):36–42. (in Russ.). DOI: [10.17816/clinpract76383](https://doi.org/10.17816/clinpract76383)
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–24. DOI: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30)
- Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med.* 2016;18(4):325–32. DOI: [10.1038/gim.2015.75](https://doi.org/10.1038/gim.2015.75)

REFERENCES

- Huang Y, Gong W, Su B, et al. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol.* 2010;45:838–45. DOI: [10.1007/s00535-010-0227-3](https://doi.org/10.1007/s00535-010-0227-3)
- Hao Y, Wang Y, Qi M, et al. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps. *Gut Liver.* 2020;14:399–411. DOI: [10.5009/gnl19097](https://doi.org/10.5009/gnl19097)
- Colorectal cancer screening. Practical guide of the World Gastroenterological Society (WGO) and the International Union for

- the Prevention of Cancer of the Digestive System. *WGO*. 2008. (in Russ.).
4. Brosens LAA, Wood LD, Offerhaus GJ, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol*. 2016;24:185–99. DOI: [10.1177/1066896915620013](https://doi.org/10.1177/1066896915620013)
 5. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22. DOI: [10.1186/1750-1172-4-22](https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22)
 6. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359:235–7. DOI: [10.1038/359235a0](https://doi.org/10.1038/359235a0)
 7. Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M. et al. Differential diagnosis of *MutYH*-associated polyposis and sporadic colon polyps. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):51–57. (In Russ.). DOI: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57)
 8. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003;2:43–55. DOI: [10.1023/a:1023286520725](https://doi.org/10.1023/a:1023286520725)
 9. Tsukanov A.S. Strategy of complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients (abstract. ... doctor of medical sciences). Moscow. 2017; 48 p. (In Russ.).
 10. Toboeva M.K., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., et al. *MutYH*-associated polyposis. *Ter Arkh*. 2019;91(2):97–100. (in Russ.). DOI: [10.26442/00403660.2019.02.000124](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000124)
 11. Nielsen M, Infante E, Brand R. *MutYH* Polyposis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *Gene Reviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/> (accessed 25 Jan 2022).
 12. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel)*. 2018;6:E31. DOI: [10.3390/medsci6020031](https://doi.org/10.3390/medsci6020031)
 13. Weren RD, Ligtenberg MJ, Geurts van Kessel A, et al. NTHL1 and *MutYH* polyposis syndromes: two sides of the same coin? *J Pathol*. 2018;244:135–42. DOI: [10.1002/path.5002](https://doi.org/10.1002/path.5002)
 14. Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 2016;99:337–51. DOI: [10.1016/j.ajhg.2016.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.015)
 15. Abramov I.S., Lisitsa T.S., Stroganova A.M., et al. Diagnostics of hereditary cancer syndromes by ngs. A database creation experience. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):36–42. (in Russ.). DOI: [10.17816/clinpract76383](https://doi.org/10.17816/clinpract76383)
 16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–24. DOI: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30)
 17. Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. 2016;18(4):325–32. DOI: [10.1038/gim.2015.75](https://doi.org/10.1038/gim.2015.75)