

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-120-129>



Хирургическая тактика у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом (систематический обзор, метаанализ)

Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю., Фролов С.А., Пономаренко А.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ **АКТУАЛЬНОСТЬ:** к настоящему времени не существует четких рекомендаций в отношении хирургической тактики у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом (МАП). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить данные мировой литературы, посвященные вопросу о тактике лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, с помощью метаанализа. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** систематический обзор выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями PRISMA. В метаанализ были включены результаты 14 исследований, посвященных описанию клинических случаев, 4 групповых исследования, а также данные о пациентах с МАП, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих». Всего были проанализированы данные о 474 пациентах с МАП. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** при анализе данных о количестве полипов толстой кишки суммарное значение встречаемости (95%-й ДИ: 0–14) менее 10 полипов составило 10%, в 52% наблюдений (95%-й ДИ: 0–100) выявлялось от 10 до 100 полипов, в остальных наблюдениях имелось более 100 полипов. Колоректальный рак был диагностирован у 56% больных (95%-й ДИ: 45–66), при этом опухоли с индексом T1–T3 встречались в 38% наблюдений, в 7% — с индексом T4, поражение регионарных лимфоузлов N + обнаружено у 8% больных. Наличие синхронных опухолей наблюдалось в 12% случаев, а метастазов — в 5%. В 87% наблюдений были сохранены те или иные отделы толстой кишки (в 38% [95%-й ДИ: 0–100] выполнялась колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, в 27% [95%-й ДИ: 23–31] — резекция толстой кишки, в 22% [95%-й ДИ: 16–27] — полипэктомия), в остальных случаях было выполнено тотальное удаление всех отделов толстой кишки. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** пациентам с МАП, у которых диагностировано менее 100 полипов толстой кишки, возможно выполнение эндоскопической санации при ее технической возможности. Несмотря на риск развития КРР, который в большинстве наблюдений имеет неагрессивное течение, клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным. Для данной категории пациентов возможно ограничиться резекцией пораженного раком отдела толстой кишки с ежегодным эндоскопическим контролем и удалением выявляемых полипов в оставшихся отделах толстой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген *MutYH*, *MutYH*-ассоциированный полипоз, семейный аденоматоз толстой кишки, хирургическое лечение, колоректальный рак

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю., Фролов С.А., Пономаренко А.А. Хирургическая тактика у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом (систематический обзор, метаанализ). *Колопроктология*. 2022; т. 21, № 4, с. 120–129. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-120-129>

Surgery for *MutYH*-associated polyposis (systematic review, meta-analysis)

Margarita Kh. Toboeva, Yuri A. Shelygin, Aleksey S. Tsukanov, Dmitry Yu. Pikunov, Sergey A. Frolov, Aleksey A. Ponomarenko

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT **BACKGROUND:** to date, there are no clear guidelines for *MutYH*-associated polyposis (MAP) surgery. **AIM:** to study the world literature on *MutYH*-associated polyposis surgery using a meta-analysis. **MATERIALS AND METHODS:** the systematic review was carried out in accordance with the practice and guidelines of PRISMA. The meta-analysis included the results of 14 case studies, 4 cohort studies, as well as own data on patients with MAP. A total of 474 patients with MAP were analyzed.

RESULTS: when analyzing the number of colorectal polyps, the total occurrence value (95% CI: 0-14) of less than 10 polyps was 10%, in 52% cases (95% CI: 0-100) from 10 to 100 polyps were detected, in the remaining cases there were more than 100 polyps. Colorectal cancer was diagnosed in 56% of patients (95% CI: 45-66) of patients, while tumors with the T1-T3 were found in 38% of cases, tumors with the T4 were found in 7% of cases, lesions of the regional lymph nodes N + were found in 8%. The synchronous tumors were detected in 12%, and metachronous — in 5%. In 87%, some parts of the large intestine were preserved, in 38% [95% CI: 0-100] — colectomy with ileorectal anastomosis, in 27% [95% CI: 23-31] — colorectal resection, in 22% [95% CI: 16-27] — polypectomy, in other cases total removal of all parts of the large bowel was performed.

CONCLUSION: patients with MAP who have been diagnosed with less than 100 colorectal polyps may undergo endoscopic polypectomy, if technically possible. Despite the risk of developing CRC, which in most cases has a non-aggressive course, the clinical course of MutYH-associated polyposis is relatively favorable. For this category of patients, it is possible to limit colorectal resection with annual endoscopic control and removal of detectable polyps in the remaining parts of the large bowel.

KEYWORDS: MutYH gene, MutYH-associated polyposis, familial colon adenomatosis, surgical treatment, colorectal cancer

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Toboeva M.Kh., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S., Pikunov D.Yu., Frolov S.A., Ponomarenko A.A. Surgery for MutYH-associated polyposis (systematic review, meta-analysis). *Koloproktologia*. 2022;21(4):120-129. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-120-129>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Тобоева Маргарита Хетаговна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д.2, Москва, 123423, Россия; тел. +7 (918) 822-26-92; e-mail: rita.toboeva@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Toboeva M.Kh., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; тел. +7 (918) 822-26-92; e-mail: rita.toboeva@mail.ru

Дата поступления — 23.08.2022

Received — 23.08.2022

После доработки — 08.09.2022

Revised — 08.09.2022

Принято к публикации — 09.11.2022

Accepted for publication — 09.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

MutYH-ассоциированный полипоз — это редкий наследственный полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежат биаллельные мутации в гене *MutYH*. Заболевание характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке и высокой вероятностью их злокачественной трансформации. Согласно данным ряда авторов, риск развития колоректального рака к 70 годам у пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH* достигает 80% [1-5].

Известно, что 1-2% людей Северной Европы, Австралии и США являются носителями гетерозиготных мутаций в гене *MutYH* [4-7]. База данных gnomAD сообщает о несколько меньшей частоте патогенных вариантов (~0,8%). Используя эти цифры, можно рассчитать распространенность *MutYH*-ассоциированного полипоза (МАП) от 1:20000 до 1:60000 для лиц, являющихся носителями биаллельных герминальных мутаций [8]. По оценкам исследователей, МАП составляет 0,7% от всех случаев колоректального рака и до 6% случаев рака толстой кишки в раннем возрасте у пациентов с небольшим количеством (< 15-20) аденом и в семьях, имеющих отягощенный наследственный анамнез [6, 11-16]. Крайне актуальной проблемой является тактика лечения пациентов с МАП при отсутствии рака толстой кишки. Также важной задачей является выбор

оптимального объема хирургического вмешательства при развитии колоректального рака, с учетом риска возникновения метакронных опухолей и высокой вероятности продолжения роста полипов в оставшихся отделах толстой кишки. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что основные принципы лечения для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом аналогичны рекомендациям для больных с аттенуированной формой семейного аденоматоза толстой кишки (САТК). Тем не менее, четких рекомендаций в отношении конкретно данной категории пациентов к настоящему времени не существует.

Учитывая сложности в выборе тактики хирургического лечения, нами было решено провести метаанализ данных мировой литературы, посвященных вопросу о тактике лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Получение данных

Поиск литературы и метаанализ данных производился в соответствии с The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) [14] в электронной базе данных Medline с помощью запросов в Pubmed среди англоязычной литературы без ограничений по дате публикации (до 10.05.2021) по ключевым словам: «*MutYH*-associated polyposis», «*MutYH*-gene», «*MutYH*». Основным критерием для отбора статей,

Таблица 1. Характеристика включенных в метаанализ исследований
Table 1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Автор	Год	Тип	Количество пациентов
Тобоева М.Х. [17]	2021	ретроспективное	24
Nascimbeni, R [18]	2010	ретроспективное	11
Morak, M [19]	2010	ретроспективное	33
Patel, R [20]	2020	проспективное	134
Nieuwenhuis, M [21]	2012	ретроспективное	254
Casper, M [22]	2010	клинический случай	1
Nielsen, M [23]	2006	клинический случай	2
DeSchepper, H [24]	2012	клинический случай	2
Kidambi, T [25]	2018	клинический случай	1
Pervaiz, M [26]	2010	клинический случай	1
Buisine, M [27]	2013	клинический случай	1
Casper, M [28]	2018	клинический случай	1
De Mesquita, G [29]	2019	клинический случай	1
Fostira, F [30]	2010	клинический случай	2
Kacerovska, D [31]	2016	клинический случай	1
Reggoug, S [32]	2009	клинический случай	1
Tricarico, R [33]	2009	клинический случай	2
Weidner, T [34]	2018	клинический случай	1
Volkov, N [35]	2020	клинический случай	1
ВСЕГО	–	–	474

включенных в метаанализ, было наличие описания хирургической тактики у пациентов с МАП. Кроме этого, из обнаруженных научных публикаций извлекались следующие данные: автор, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах, характеристика групп, медиана общей выживаемости.

Статистический анализ

Непрерывные данные описывали медианой (Q1; Q3) (min-max). Время до возникновения колоректального рака рассчитывали методом Каплан — Майер (Statistica, TIBCO 2013). Одногрупповой и подгрупповой анализ для категориальных

данных осуществляли методом случайных эффектов (Rstatistica, пакет metaphor). Объединенную медиану в одногрупповом анализе рассчитывали с помощью пакета metamedian (Rstatistica). Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенность считали при $I^2 > 50\%$ и $p < 0,1$.

Результаты поиска

При помощи поисковой системы PubMed в базе Medline по запросу, содержащему вышеуказанные ключевые слова, найдено 725 исследований (Рис. 1). При скрининге отобрано 62



Рисунок 1. Диаграмма поиска статей
Figure 1. Article Search Chart

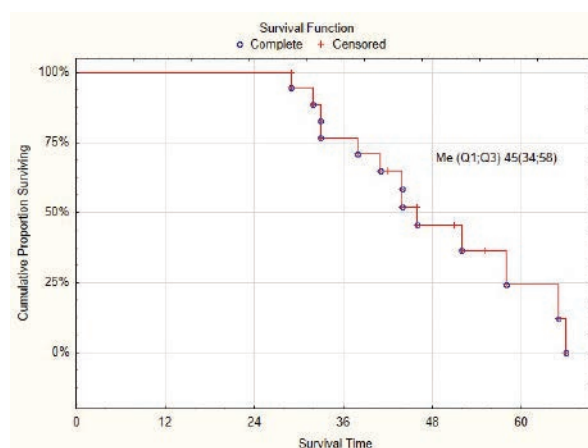


Рисунок 2. Медиана возраста диагностики КРП у пациентов с МАП

Figure 2. Median age of diagnosis of CRC in patients with MAP

Таблица 2. Характеристика объединенной группы пациентов с МАП, составленной из отдельных клинических случаев без учета данных ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Table 2. Characteristics of the combined group of patients with MAP, made up of individual clinical cases without taking into account the data of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

Показатель	Пациенты с МАП, N = 18
Возраст	44 (33;55) (29–76)
Пол:	
– мужской	11 (61%)
– женский	7 (39%)
Семейный анамнез:	
– аутосомно-доминантный	6 (33%)
– аутосомно-рецессивный	5 (28%)
– нет анамнеза	6 (33%)
– нет информации	1 (6%)
Мутации:	
– компаунд-гетерозиготные	12 (67%)
– гомозиготные	6 (33%)
– Число полипов у одного пациента	30 (10;100) (0–103)
– не указано количество	6
Наличие колоректального рака:	
– пациенты с КРР	13
– пациенты без КРР	5
Локализация рака:	
– слепая кишка	3
– восходящая кишка	4
– сигмовидная кишка	5
– прямая кишка	3
– не указана локализация	1
Синхронный рак	3
Метахронный рак	–
Операции:	
– ПЭ, диссекция	3 (рак в полипе)
– резекция	5
– КЭ с ИРА	3
– КПЭ	7
T:	
– 1	2
– 2	1
– 3	2
– 4a	1
– нет данных	7
N:	
– 0	5
– +	1
– нет данных	7
M:	
– 0	5
– +	1
– нет данных	7

исследования. Затем были исключены работы, не содержащие информации о тактике лечения — 44. В итоге в анализ включено 14 исследований, посвященных описанию клинических случаев, и 4 групповых исследования (Табл. 1). Таким образом, в метаанализ были включены данные о 474 пациентах с МАП.

Анализ отдельных случаев в рамках объединенной группы

Для подробного анализа клинко-генетических особенностей течения МАП, данные о пациентах, описанных в отдельных клинических случаях, были объединены в группу (Табл. 2).

В дальнейшем данная группа была включена в метаанализ наряду с другими исследованиями.

В объединенную группу было включено 11 мужчин и 7 женщин. При анализе указанной группы больных у 13 пациентов был диагностирован КРР. Медиана количества полипов составила 30 (0–103) (10;100). Наиболее часто, в 12/18 (67%) наблюдений встречались мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, а в гомозиготном — у 6/18 (33%) пациентов. Семейный анамнез прослеживался у 11/18 (61%) пациентов, при этом в 6 семьях имелся горизонтальный тип наследования, в 5 — вертикальный. По данным патоморфологического исследования, опухоли, локализуемые в пределах кишечной стенки (T1–T3), диагностированы у 5/6 пациентов. Поражение регионарных лимфоузлов N+ и метастатическое поражение легких обнаружено у 1/6 больного. У 7 пациентов данные о результатах гистологического исследования отсутствовали.

Медиана возраста диагностики колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в объединенной группе больных составила 45 (34; 58) лет (Рис. 2).

Таким образом, согласно анализу данных объединенной группы пациентов, колоректальный рак на фоне МАП развивается в позднем возрасте, при этом у большинства больных опухоли ограничены пределами кишечной стенки без поражения регионарных лимфоузлов. Данные вышеописанной группы в дальнейшем включены в метаанализ в рамках объединенной группы.



Рисунок 3. Структура описания результатов

Figure 3. Results description structure

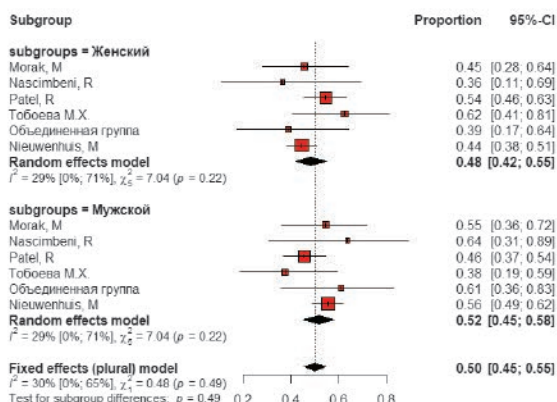


Рисунок 4. Forest plot распределение пациентов по полу
Figure 4. Forest plot distribution of patients by gender

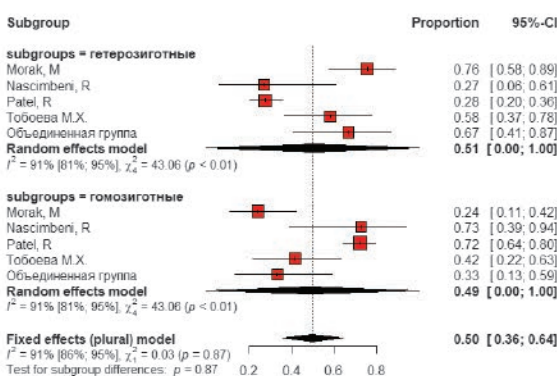


Рисунок 5. Forest plot распределение пациентов в зависимости от наличия гомозиготных/компаунд гетерозиготных мутаций
Figure 5. Forest plot distribution of patients depending on the presence of homozygous/compound heterozygous mutations

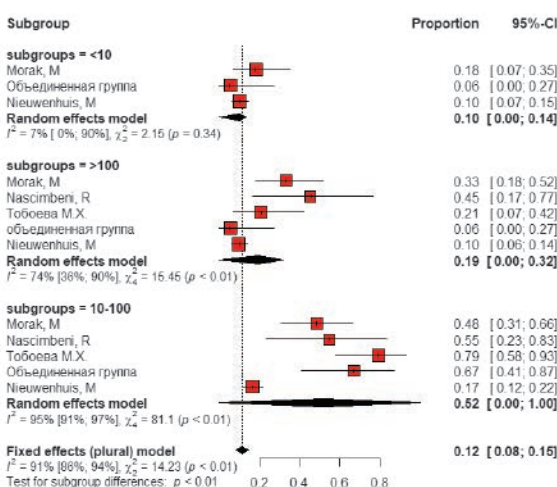


Рисунок 6. Forest plot распределение пациентов по количеству полипов в толстой кишке
Figure 6. Forest plot distribution of patients by the number of polyps in the colon

Результаты метаанализа

Структура описания результатов метаанализа приведена на рисунке 3.

Частота встречаемости *MutYH*-ассоциированного полипоза (при риске наследования заболевания 25%) у мужчин и женщин распределяется поровну (Рис. 4). Аналогичные данные получены при анализе встречаемости мутаций в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии. При этом выявлено их равномерное распределение в группах (49% и 51%) (Рис. 5).

При изучении количества полипов у пациентов с МАП выявлено, что суммарное значение встречаемости (95%-й ДИ: 0–14) менее 10 полипов в толстой кишке составило 10%. У 52% пациентов (95%-й ДИ: 0–100) выявлялось от 10 до 100 полипов, у 19% (95%-й ДИ: 0–32) больных имелось более 100 полипов в толстой кишке.

Следует отметить, что в российской популяции пациентов минимальное количество колоректальных полипов составило 22 (Рис. 6).

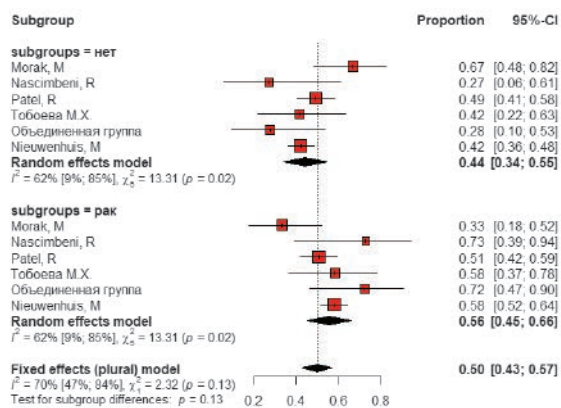


Рисунок 7. Forest plot распределение пациентов по наличию КРП
Figure 7. Forest plot distribution of patients by the presence of colorectal cancer

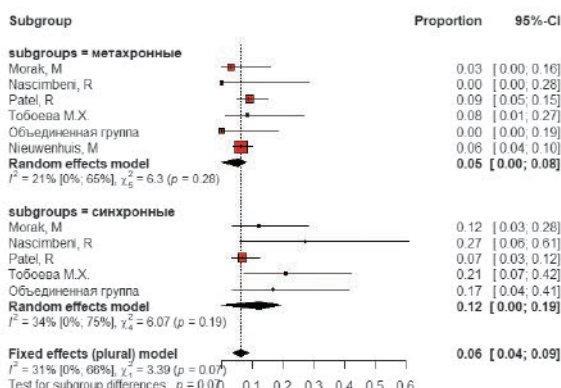


Рисунок 8. Forest plot распределение пациентов в зависимости от наличия синхронного, метахронного КРП
Figure 8. Forest plot distribution of patients depending on the presence of synchronous, metachronous CRC

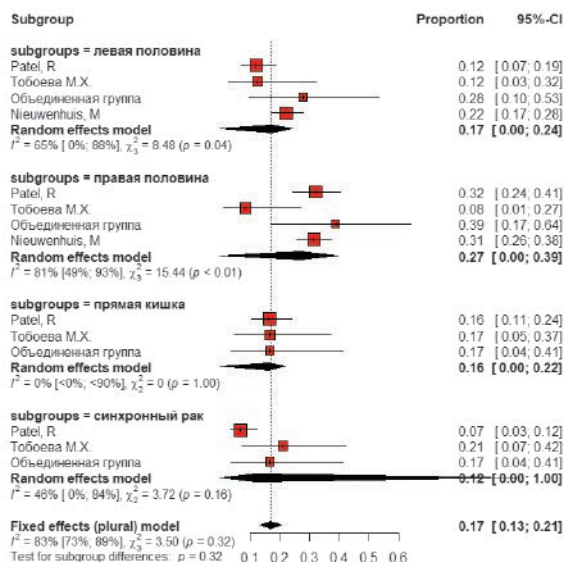


Рисунок 9. Forest plot распределение пациентов по локализации КРР

Figure 9. Forest plot distribution of patients by CRC localization

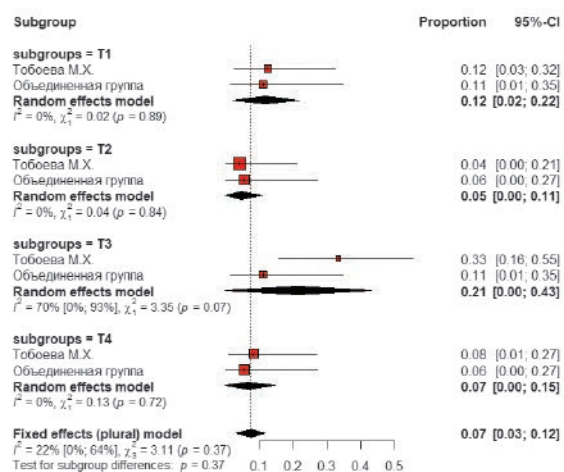


Рисунок 10. Forest plot распределение пациентов в зависимости от степени инвазии в КРР в стенку кишки

Figure 10. Forest plot distribution of patients depending on the degree of CRC invasion into the intestinal wall

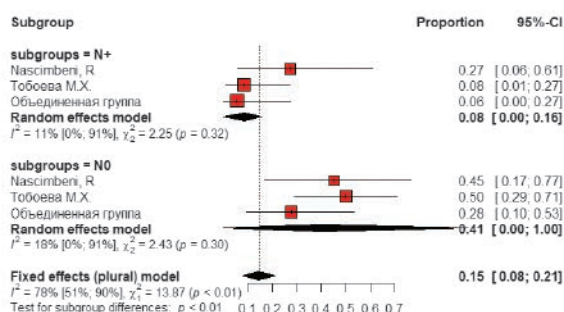


Рисунок 11. Forest plot распределение пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

Figure 11. Forest plot distribution of patients depending on the involvement of regional lymph nodes

Рак толстой кишки при первичном обращении пациентов с МАП был диагностирован у 56% (95%-й ДИ: 45–66) (Рис. 7).

При этом синхронные опухоли наблюдались в 12% случаев, а метасинхронные — в 5%. Сроки возникновения метасинхронного рака в публикациях не указаны, однако средний период наблюдения составил 5 (0–13) лет (Рис. 8).

По локализации опухоли были распределены практически равномерно во всех отделах толстой кишки (Рис. 9).

При анализе результатов патоморфологических исследований установлено, что опухоли с индексом T1–T3 имелись у 38% больных, а с индексом T4 — у 7% пациентов (Рис. 10).

Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у 8% больных. Отдаленные метастазы встретились лишь в 4% наблюдений (Рис. 11, 12).

При анализе хирургической тактики пациентов с МАП тотальное удаление всей толстой кишки выполнено в 19% случаев (95%-й ДИ: 0–33), а в 87% наблюдений были сохранены те или иные отделы толстой кишки (Рис. 13).

Медиана возраста выявления колоректального рака составила 48 лет (Рис. 14).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования выявлено, что частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с множественными полипами (> 20 полипов) толстой кишки в российской популяции составляет 7%.

Следует отметить, что по данным проведенного метаанализа, в одном из исследований, выполненном в 2010 году, у части пациентов (14%) было диагностировано менее 10 полипов в толстой кишке [26]. Однако, согласно проведенному в 2017 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»

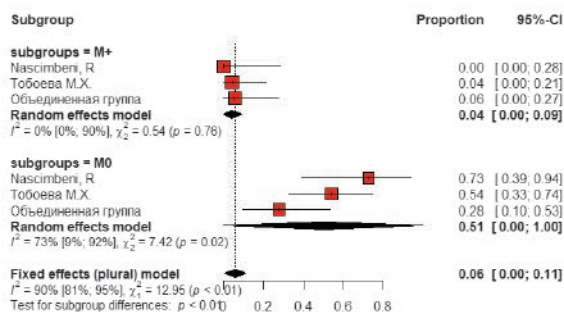


Рисунок 12. Forest plot распределение пациентов по наличию отдаленных метастазов

Figure 12. Forest plot distribution of patients by the presence of distant metastases

Минздрава России исследованию, среди пациентов, имеющих менее 20 аденоматозных полипов толстой кишки, ни в одном случае не было выявлено мутаций в генах *APC* и *MutYH*, в связи с чем указанный критерий был выбран в качестве нижней границы и являлся основанием для обследования включенных в исследование пациентов с МАП в российской популяции [36]. Данная граница числа полипов в настоящее время является общепринятой как в России, так и в США [37, 38].

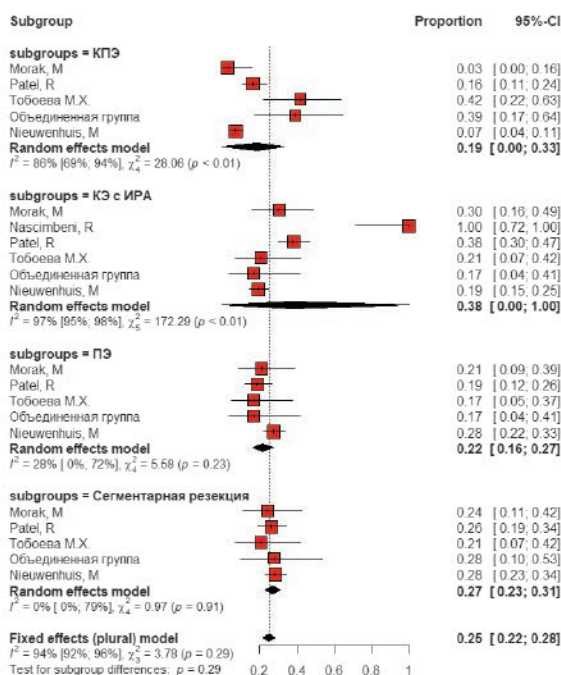


Рисунок 13. Forest plot распределение пациентов в зависимости от объема хирургических вмешательств

Figure 13. Forest plot distribution of patients depending on the volume of surgical interventions

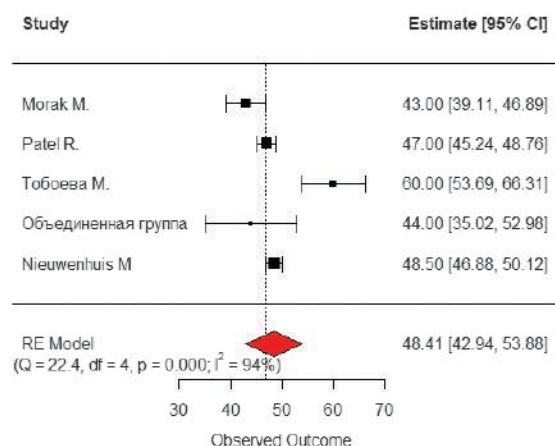


Рисунок 14. Медиана возраста выявления КРР у больных с МАП

Figure 14. Median age of CRC detection in patients with MAP

При анализе результатов патоморфологического исследования выявлено, что у большинства пациентов опухоль локализуется в пределах кишечной стенки (Т1–Т3), при этом поражение регионарных лимфоузлов наблюдается в 8% случаев. Исключительно редко выявляются отдаленные метастазы (у 7% пациентов). Метастатические раки, по данным метаанализа, встречались лишь в 5% наблюдений. По нашим данным, метастатический рак толстой кишки был диагностирован в 2/14 случаях через 15 и 16 лет после выявления первой опухоли толстой кишки и был представлен умереннодифференцированной аденокарциномой pT1N0cM0, при этом все пациенты, включенные в исследование ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, живы в течение 10 лет наблюдений. Данные факты свидетельствуют о том, что рак на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза имеет относительно неагрессивное течение. Проведенный метаанализ показал, что у 87% пациентов выполнены органосохраняющие вмешательства. В нашем исследовании был проведен подробный анализ в группе пациентов, у которых был сохранен тот или иной отдел толстой кишки (14/24 пациентов). При этом установлено, что динамическое наблюдение с эндоскопической санацией полипов толстой кишки приостанавливает процесс злокачественной трансформации полипов толстой кишки и способствует снижению рисков возникновения колоректального рака.

Колоректальный рак у пациентов с МАП возникает в экспоненциальной зависимости, следовательно, не может быть нормального распределения возраста развития КРР у данной категории больных. В связи с этим, описание возраста средними числами, встречающееся в групповых исследованиях, не является правильным [26–28]. Таким образом, относительно возраста возникновения КРР, мы можем ссылаться лишь на данные, полученные в нашем исследовании, а именно: медиана возраста возникновения колоректального рака у российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом составила 60 (47; 63) лет. Кроме того, при ROC-анализе было установлено, что у пациентов в возрасте > 41 года колоректальный рак развивается с чувствительностью 93%, специфичностью 80% (площадь под кривой 89,6, $p < 0,001$).

Учитывая вышеописанные факты, пациентам, имеющим менее 100 полипов толстой кишки, возможно выполнение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных из них (более 5 мм) с постоянным динамическим наблюдением. При технической невозможности эндоскопической санации, обусловленной высоким темпом роста полипов, большим количеством и крупными размерами — выполнение резекции толстой кишки с последующим постоянным динамическим

контролем оставшихся отделов толстой кишки или выполнение колэктомии [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с МАП, у которых диагностировано менее 100 полипов толстой кишки, возможно выполнение эндоскопической санации при ее технической возможности. Несмотря на риск развития КРР, который в большинстве наблюдений имеет неагрессивное течение, клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным. Для данной категории пациентов возможно ограничиться резекцией пораженного раком отдела толстой кишки с ежегодным эндоскопическим контролем и удалением выявляемых полипов в оставшихся отделах толстой кишки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

Сбор и обработка материалов: Тобоева М.Х.

Статистическая обработка: Пономаренко А.А.

Написание текста: Тобоева М.Х.

Редактирование: Пикунов Д.Ю., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Aleksey S. Tsukanov, Aleksey A. Ponomarenko*

Collection and processing of the material: *Margarita Kh. Toboeva*

Statistical processing: *Aleksey A. Ponomarenko*

Writing of the text: *Margarita Kh. Toboeva*

Editing: *Dmitry Yu. Pikunov, Yuri A. Shelygin, Sergey A. Frolov*

ЛИТЕРАТУРА

- Goodenberger M, Lindor N. Lynch syndrome and *MutYH*-associated polyposis: review and testing strategy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45:488–500. DOI: [10.1097/MCG.0b013e318206489c](#)
- Guarinos C, Juarez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of *MutYH*-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:1158–1168. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-1490](#)
- Syngal S, Brand R, Church J, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015;110:223–262. DOI: [10.1038/ajg.2014.435](#)
- Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и соавт. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;5:97–100. DOI: [10.26442/00403660.2019.02.000124](#)
- Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М. и соавт. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Тобоева М.Х. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0002-2956-805X

Шелыгин Ю.А. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0002-8480-9362

Цуканов А.С. — доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0001-8571-7462

Пикунов Д.Ю. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0001-7040-6979

Фролов С.А. — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-4751-8088

Пономаренко А.А. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0001-7203-1859

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Margarita Kh. Toboeva — 0000-0002-2956-805X

Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Aleksey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

Dmitry Yu. Pikunov — 0000-0001-7040-6979

Sergey A. Frolov — 0000-0003-4751-8088

Aleksey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859

и sporadических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28:51–57. DOI: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](#)

6. Cleary S, Cotterchio M, Jenkins M, et al. Germline *MutYH* human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136:1251–1260. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.12.050](#)

7. Jenkins M, Makalic E, Dowty J, et al. Quantifying the utility of single nucleotide polymorphisms to guide colorectal cancer screening. *Future Oncol*. 2016;12:503–513. DOI: [10.2217/fon.15.303](#)

8. Tassan N, Chmiel N, Maynard J, et al. Inherited variants of *MutYH*-associated with somatic G: C/T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics*. 2002;30:227–232. DOI: [10.1038/ng828](#)

9. Win A, Jenkins M, Dowty J, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:404–412. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-16-0693](#)

10. Nielsen M, Adam M, Ardinger H, et al. editors. *MutYH* Polyposis. 2012 Oct 4 [updated 2019 Oct 10]. *Gene Reviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
11. Landon M, Ceulemans S, Saraiya D, et al. Analysis of current testing practices for biallelic *MutYH* mutations in *MutYH*-associated polyposis. *Clin Genet*. 2015;87:368–372. DOI: [10.1111/cge.12375](#)
12. Lu A-L, Fawcett W. Characterization of the recombinant *MutY* homolog, an adenine DNA glycosylase, from the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biol Chem*. 1998;273:25098–25105. DOI: [10.1074/jbc.273.39.25098](#)
13. Nielson M, Morreau H, Vasen H, et al. *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2011;79:1–16. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2010.05.011](#)
14. Pearlman R, Frankel W, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:464–471. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.5194](#)
15. Sieber O, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in *MYH*. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(9):791–799. DOI: [10.1056/NEJMoa025283](#)
16. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MutYH*-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;137:1976–1985. DOI: [10.1053/j.gastro.2009.08.052](#)
17. Тобоева М.Х. Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза: дисс. канд. мед. наук. Москва, 2021.
18. Nascimbeni R, Pucciarelli S, Lorenzo D, et al. Rectum-sparing surgery may be appropriate for biallelic *MutYH*-associated polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1670–1675. DOI: [10.1007/DCR.0b013e3181ee3d6b](#)
19. Morak M, Laner A, Bacher U, et al. *MutYH*-associated polyposis — variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic *MutYH* mutations and report on novel mutations. *Clin Genet*. 2010;78(4):353–363. DOI: [10.1111/j.1399-0004.2010.01478.x](#)
20. Patel R, McGinty P, Cuthill V, et al. *MutYH*-associated polyposis — colorectal phenotype and management. *Colorectal Dis*. 2020;22(10):1271–1278. DOI: [10.1111/codi.15078](#)
21. Nieuwenhuis M, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in *MutYH*-associated polyposis? *Gut*. 2012;61(5):734–738. DOI: [10.1136/gut.2010.229104](#)
22. Casper M, Plotz G, Juengling B, et al. Adenoma development in a patient with *MutYH*-associated polyposis (MAP): new insights into the natural course of polyp development. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1711–1715. DOI: [10.1007/s10620-009-0916-z](#)
23. Nielsen M, Poley J, Verhoef S, et al. Duodenal carcinoma in *MutYH*-associated polyposis. *J Clin Pathol*. 2006;59(11):1212–1215. DOI: [10.1136/jcp.2005.031757](#)
24. De Schepper H, Fierens H, Steger P, et al. *MutYH*-associated polyposis coli: one common and one rare mutation. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1968–70. DOI: [10.1007/s10620-012-2107-6](#)
25. Kidambi T, Goldberg D, Nussbaum R, et al. Novel variant of unknown significance in *MutYH* in a patient with *MutYH*-associated polyposis: a case to reclassify. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(6):457–460. DOI: [10.1007/s12328-018-0870-4](#)
26. Pervaiz M, Eppolito A, Schmidt K. Papillary thyroid cancer in a patient with *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer*. 2010;9(4):595–597. DOI: [10.1007/s10689-010-9366-1](#)
27. Buisine M, Cattani S, Wacrenier A, et al. Identification of a patient with atypical *MutYH*-associated polyposis through detection of the KRAS c.34G>T mutation in liver metastasis. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):125–127. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.7391](#)
28. Casper M, Spier I, Holz R, et al. Phenotypic Variability of *MutYH*-Associated Polyposis in Monozygotic Twins and Endoscopic Resection of A Giant Polyp in Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):625–627. DOI: [10.1038/ajg.2018.19](#)
29. De Mesquita G, Carvalho B, de Almeida Medeiros K, et al. Intussusception reveals *MutYH*-associated polyposis syndrome and colorectal cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2019;19(1):324. DOI: [10.1186/s12885-019-5505-8](#)
30. Fostira F, Papademitriou C, Efremidis A, et al. An in-frame exon-skipping *MutYH* mutation is associated with early-onset colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(8):1197–1201. DOI: [10.1007/DCR.0b013e3181dcf0c1](#)
31. Kacerovska D, Drlik L, Slezakova L, et al. Cutaneous Sebaceous Lesions in a Patient With *MutYH*-Associated Polyposis Mimicking Muir-Torre Syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(12):915–923. DOI: [10.1097/DAD.0000000000000649](#)
32. Reggoug S, Ropert A, Blayau M, et al. Idiopathic gastric acid hypersecretion in a patient with *MutYH*-associated polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2648–2649. DOI: [10.1038/ajg.2009.344](#)
33. Tricarico R, Bet P, Ciambotti B, et al. Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional *MutYH* biallelic mutations. *Cancer Lett*. 2009;274(2):266–70. DOI: [10.1016/j.canlet.2008.09.022](#)
34. Weidner T, Kidwell J, Glasgow A, et al. Small Intestine Neuroendocrine Tumor in a Patient With *MutYH* Adenomatous Polyposis-Case Report and SEER Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):545–548. DOI: [10.1016/j.clcc.2018.05.002](#)
35. Volkov N, Yanus G, Ivantsov A, et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in *MutYH*-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2020;38(3):894–898. DOI: [10.1007/s10637-019-00842-z](#)
36. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2017, с. 48.
37. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2–1):330–372. DOI: [10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22](#)
38. Herzig D, Hardiman K, Weiser M, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(9):881–894. DOI: [10.1097/DCR.0000000000000912](#)
39. Шельгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И. и соавт. Аденоматозный полипозный синдром. *Колонпроктология*. 2022;21(2):10–24. DOI: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](#)

REFERENCES

1. Goodenberger M, Lindor N. Lynch syndrome and *MutYH*-associated polyposis: review and testing strategy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45:488–500. DOI: [10.1097/MCG.0b013e318206489c](#)
2. Guarinos C, Juarez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of *MutYH*-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clinical. Cancer Research*. 2014;20:1158–1168. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-1490](#)
3. Syngal S, Brand R, Church J, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015;110:223–262. DOI: [10.1038/ajg.2014.435](#)
4. Тобоева М.Х., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., et al. *MutYH*-associated colon polyposis. *Therapeutic Archive*. 2019;5:97–100. (in Russ.). DOI: [10.26442/00403660.2019.02.000124](#)
5. 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;28:51–57. (in Russ.). DOI: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57)
6. Cleary S, Cotterchio M, Jenkins M, et al. Germline *MutYH* human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136:1251–1260. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.12.050](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.050)
7. Jenkins M, Makalic E, Dowty J, et al. Quantifying the utility of single nucleotide polymorphisms to guide colorectal cancer screening. *Future Oncol*. 2016;12:503–513. DOI: [10.2217/fon.15.303](https://doi.org/10.2217/fon.15.303)
8. Tassan N, Chmiel N, Maynard J, et al. Inherited variants of *MutYH*-associated with somatic G: C/T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics*. 2002;30:227–232. DOI: [10.1038/ng828](https://doi.org/10.1038/ng828)
9. Win A, Jenkins M, Dowty J, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:404–412. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-16-0693](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0693)
10. Nielsen M, Adam M, Ardinger H, et al. editors. *MutYH* Polyposis. 2012 Oct 4 [updated 2019 Oct 10]. *Gene Reviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
11. Landon M, Ceulemans S, Saraiya D, et al. Analysis of current testing practices for biallelic *MutYH* mutations in *MutYH*-associated polyposis. *Clin Genet*. 2015;87:368–372. DOI: [10.1111/cge.12375](https://doi.org/10.1111/cge.12375)
12. Lu A-L, Fawcett W. Characterization of the recombinant *MutY* homolog, an adenine DNA glycosylase, from the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biol Chem*. 1998;273:25098–25105. DOI: [10.1074/jbc.273.39.25098](https://doi.org/10.1074/jbc.273.39.25098)
13. Nielson M, Morreau H, Vasen H, et al. *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2011;79:1–16. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2010.05.011](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.05.011)
14. Pearlman R, Frankel W, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:464–471. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.5194](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194)
15. Sieber O, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in *MYH*. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(9):791–799. DOI: [10.1056/NEJMoa025283](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025283)
16. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MutYH*-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;137:1976–1985. DOI: [10.1053/j.gastro.2009.08.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.052)
17. Toboeva M.H. Diagnosis and treatment of *MutYH*-associated polyposis: dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2021 (in Russ.).
18. Nascimbeni R, Pucciarelli S, Lorenzo D, et al. Rectum-sparing surgery may be appropriate for biallelic *MutYH*-associated polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1670–1675. DOI: [10.1007/DCR.0b013e3181ee3d6b](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181ee3d6b)
19. Morak M, Laner A, Bacher U, et al. *MutYH*-associated polyposis — variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic *MutYH* mutations and report on novel mutations. *Clin Genet*. 2010;78(4):353–363. DOI: [10.1111/j.1399-0004.2010.01478.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01478.x)
20. Patel R, McGinty P, Cuthill V, et al. *MutYH*-associated polyposis — colorectal phenotype and management. *Colorectal Dis*. 2020;22(10):1271–1278. DOI: [10.1111/codi.15078](https://doi.org/10.1111/codi.15078)
21. Nieuwenhuis M, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in *MutYH*-associated polyposis? *Gut*. 2012;61(5):734–738. DOI: [10.1136/gut.2010.229104](https://doi.org/10.1136/gut.2010.229104)
22. Casper M, Plotz G, Juengling B, et al. Adenoma development in a patient with *MutYH*-associated polyposis (MAP): new insights into the natural course of polyp development. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1711–1715. DOI: [10.1007/s10620-009-0916-z](https://doi.org/10.1007/s10620-009-0916-z)
23. Nielsen M, Poley J, Verhoef S, et al. Duodenal carcinoma in *MutYH*-associated polyposis. *J Clin Pathol*. 2006;59(11):1212–1215. DOI: [10.1136/jcp.2005.031757](https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031757)
24. De Schepper H, Fierens H, Steger P, et al. *MutYH*-associated polyposis coli: one common and one rare mutation. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1968–70. DOI: [10.1007/s10620-012-2107-6](https://doi.org/10.1007/s10620-012-2107-6)
25. Kidambi T, Goldberg D, Nussbaum R, et al. Novel variant of unknown significance in *MutYH* in a patient with *MutYH*-associated polyposis: a case to reclassify. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(6):457–460. DOI: [10.1007/s12328-018-0870-4](https://doi.org/10.1007/s12328-018-0870-4)
26. Pervaiz M, Eppolito A, Schmidt K. Papillary thyroid cancer in a patient with *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer*. 2010;9(4):595–597. DOI: [10.1007/s10689-010-9366-1](https://doi.org/10.1007/s10689-010-9366-1)
27. Buisine M, Cattani S, Wacrenier A, et al. Identification of a patient with atypical *MutYH*-associated polyposis through detection of the KRAS c.34G>T mutation in liver metastasis. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):125–127. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.7391](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7391)
28. Casper M, Spier I, Holz R, et al. Phenotypic Variability of *MutYH*-Associated Polyposis in Monozygotic Twins and Endoscopic Resection of A Giant Polyp in Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):625–627. DOI: [10.1038/ajg.2018.19](https://doi.org/10.1038/ajg.2018.19)
29. De Mesquita G, Carvalho B, de Almeida Medeiros K, et al. Intussusception reveals *MutYH*-associated polyposis syndrome and colorectal cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2019;19(1):324. DOI: [10.1186/s12885-019-5505-8](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5505-8)
30. Fostira F, Papademitriou C, Efremidis A, et al. An in-frame exon-skipping *MutYH* mutation is associated with early-onset colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(8):1197–1201. DOI: [10.1007/DCR.0b013e3181dcf0c1](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181dcf0c1)
31. Kacarovska D, Drlik L, Slezakova L, et al. Cutaneous Sebaceous Lesions in a Patient With *MutYH*-Associated Polyposis Mimicking Muir-Torre Syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(12):915–923. DOI: [10.1097/DAD.0000000000000649](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000649)
32. Reggoug S, Ropert A, Blayau M, et al. Idiopathic gastric acid hypersecretion in a patient with *MutYH*-associated polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2648–2649. DOI: [10.1038/ajg.2009.344](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.344)
33. Tricarico R, Bet P, Ciambotti B, et al. Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional *MutYH* biallelic mutations. *Cancer Lett*. 2009;274(2):266–70. DOI: [10.1016/j.canlet.2008.09.022](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.09.022)
34. Weidner T, Kidwell J, Glasgow A, et al. Small Intestine Neuroendocrine Tumor in a Patient With *MutYH* Adenomatous Polyposis-Case Report and SEER Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):545–548. DOI: [10.1016/j.clcc.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.002)
35. Volkov N, Yanus G, Ivantsov A, et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in *MutYH*-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2020;38(3):894–898. DOI: [10.1007/s10637-019-00842-z](https://doi.org/10.1007/s10637-019-00842-z)
36. Tsukanov A.S. Strategy of complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2017; p. 48. (in Russ.).
37. Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and recto-sigmoid compound. *Malignant tumors*. 2021;11(3s 2–1):330–372. (in Russ.). DOI: [10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22)
38. Herzig D, Hardiman K, Weiser M, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(9):881–894. DOI: [10.1097/DCR.0000000000000912](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000912)
39. Shelygin Yu.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I. et al. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(2):10–24. (in Russ.). DOI: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24)