

ТОБОЕВА МАРГАРИТА ХЕТАГОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
MUTYH-АССОЦИИРОВАННОГО ПОЛИПОЗА**

3.1.9 – Хирургия

1.5.7 – Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Фролов Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Цуканов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Шаповальянц Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Акуленко Лариса Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита диссертации состоится « » октября 2021 года в « » часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
21.1.030.01,
Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП) – это редкий полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, фенотипически часто схожий с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки (САТК). Синдром, в основе которого лежат биаллельные мутации в гене *MutYH*, был впервые описан исследователем из Саудовской Аравии Al-Tassan N. и его коллегами.

MutYH-ассоциированный полипоз характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском возникновения колоректального рака на их фоне при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства. Следует отметить, что, согласно данным целого ряда иностранных авторов, риск развития рака толстой кишки к 70 годам у пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH* достигает 80%.

Учитывая сложность и дороговизну генетического исследования, возникает необходимость в создании критериев скрининга данного заболевания.

Несмотря на почти 20-летнюю историю существования МАП, до настоящего времени нет четких клинко-диагностических критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения данной категории пациентов. Связано это, в первую очередь, с низкой частотой МАП в популяции и, соответственно, небольшой выборкой в каждом исследовании, не дающей возможности выявить клинко-генетические корреляции на изучаемом материале. Также в разных популяциях у больных имеются как клинческие, так и генетические особенности. Следует отметить, что в отечественной литературе публикации, посвященные клинко-генетической картине МАП, практически отсутствуют.

Степень разработанности темы исследования. Немаловажной задачей является то, что хирургу необходимо выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства в случае развития колоректального рака на фоне МАП, учитывая риск возникновения метакронного рака и высокую вероятность продолжения роста полипов в оставшихся отделах толстой кишки. Однако данному вопросу, как в отечественной, так и в иностранной литературе, уделено крайне мало внимания. По этой причине в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2018 года по январь 2021 года было проведено наблюдательное исследование, посвященное

выявлению как клинических, так и генетических особенностей у российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Цель исследования

Создание алгоритма диагностики, лечения и мониторинга пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Задачи исследования

1. Установить частоту *MutYH*-ассоциированного полипоза у российских пациентов с эндоскопической картиной полипоза толстой кишки.
2. Описать спектр патогенных мутаций в гене *MutYH* в российской популяции пациентов.
3. Описать клиническую картину *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.
4. Определить хирургическую тактику для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Провести систематический обзор и метаанализ данных о хирургическом лечении пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.
5. Разработать алгоритм клинического мониторинга для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Научная новизна

В Российской Федерации впервые было проведено исследование, направленное на изучение и выявление как клинических, так и генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.

К впервые выявленным клиническим особенностям у российских больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом относится более поздний возраст диагностики заболевания, достигающий 48 (19-70) лет. Наряду с этим, в российской популяции выявлена медиана числа полипов в толстой кишке, которая составила 48 (22-420), а также их преимущественно равномерное распределение во всех отделах толстой кишки в сравнении с данными иностранных исследователей. По морфологическим характеристикам все полипы, обнаруженные при эндоскопическом исследовании, были представлены тубулярными и тубулярно-ворсинчатыми аденомами, у 4 пациентов дополнительно имелись гиперпластические полипы, и лишь в 1 из 24 наблюдений наряду

с тубулярными, тубулярно-ворсинчатыми и гиперпластическими были диагностированы зубчатые аденомы.

У 14 (58%) из 24 пациентов имелся колоректальный рак на фоне МАП. При этом установлен поздний возраст выявления рака толстой кишки, составляющий 60 (26-70) лет. Наиболее часто, в 64% (14/22) случаев опухоли толстой кишки локализовались в левых отделах толстой кишки.

Наряду с этим, при проведении молекулярно-генетического исследования было выявлено, что у российских больных наиболее часто встретились две мутации: p.G169D и p.R231H, что может указывать на возможный «эффект основателя» для этих патогенных вариантов. Кроме того, впервые в мире описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.

Впервые проведенный систематический обзор и метаанализ данных литературы продемонстрировал относительно благоприятное клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза. Колоректальный рак при МАП имеет не агрессивное течение, что дает возможность выполнения органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Благодаря проведенному исследованию, впервые описаны клиничко-генетические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции, а также разработан оптимальный алгоритм диагностики МАП, описан спектр патогенных мутаций в гене *MutYH* у российских пациентов и особенности клинической картины у больных с моноаллельными *MutYH*-мутациями, предложена методика клинического мониторинга пациентов с МАП и оптимальный объем хирургического вмешательства для данной категории пациентов. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде обсервационного, одноцентрового исследования. В рамках работы проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных, посвященных хирургической тактике пациентов с МАП. В ходе проведения исследования были использованы объективные методы инструментальной диагностики сбора, обработки и хранения информации. В работе применены статические методики обработки информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром в российской популяции, составляет 7%; а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6 %.

2. Основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции являются: низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H. Обнаружено 2 новых варианта мутаций в гене *MutYH*.

3. Медиана числа полипов у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в российской популяции составила 48 (22-420), при этом характерной особенностью является их равномерное распределение во всех отделах толстой кишки. Колоректальный рак диагностирован в 58% (14/24 пациентов). Средний возраст диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза без КРР составил 38 (19-50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 60 (26-70) лет.

4. Пациентам с относительно небольшим количеством полипов толстой кишки возможно выполнение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных полипов с постоянным динамическим наблюдением. У пациентов с КРР и наличием относительно небольшого количества полипов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ исходов лечения, применение современных генетических методов диагностики и методов медицинской статистики обеспечивают достоверность сформулированных выводов.

Основные положения работы дважды доложены на ученом совете ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, 16 апреля 2018 г., 13 апреля 2020 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной колопроктологии» (г. Суздаль, 23–25 августа 2018 г.); на Первом международном конгрессе «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» (г. Москва, 28 февраля – 2 марта 2019 г.)

Результаты исследования опубликованы в 6 печатных работах в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Апробация работы состоялась 18 мая 2021 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК имени А. Н. Рыжих Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России) 29.11.2018 г.

Личный вклад автора

Автором проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. Кроме того, выполнялось обследование пациентов, включенных в работу: изучены анамнестические данные, клинические проявления, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, проанализированы данные семейного анамнеза, составлены родословные. Кроме того, выполнялся математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования. Соискателем проведен систематический обзор и метаанализ данных литературы, посвященной хирургическому лечению пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В процессе научного диссертационного исследования разработан алгоритм диагностики и мониторинга пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, что соответствует п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9 – хирургия. На основании опыта лечения данной категории пациентов, а также обобщения данных литературы, был определен оптимальный объем хирургического лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, что соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9 – хирургия. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 1.5.7 – генетика, охватывающей изучение проблем изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном,

организменном и популяционном уровнях. Области исследования: «Молекулярные и цитологические основы наследственности»; «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни». Настоящая работа посвящена совершенствованию подходов к изучению наследственных молекулярных аномалий в рамках персонализированной медицины.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работу колопроктологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 111 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список цитируемой литературы включает ссылки на 132 источника, из которых 19 отечественных и 113 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование основано на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов с диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с января 2012 г. по январь 2021 г. В период с 2018 г. по январь 2021 г. проведено одноцентровое проспективное исследование с целью оптимизации алгоритма диагностики, мониторинга и лечения российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. В этот период было обследовано 172 пациента (мужчин – 87, женщин – 85) с множественными полипами толстой кишки ($n > 20$) в возрасте от 18 до 76 лет. При этом у 104 пациентов (60%) были выявлены мутации в гене *APC*, а оставшимся 68 (40%) пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *MutYH*, в

результате которого у 12 (17,6%) больных были обнаружены биаллельные мутации, у 4 (5,9%) – моноаллельные. Также в исследование ретроспективно включено 12 больных с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на лечении в клинике с 2012 по 2018 гг. При этом выявлено, что частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром в российской популяции, составляет 7% (12/172); а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6% (12/68).

Таким образом, материалом для исследования стали данные о 24 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза из 23 семей (2 пациента кровные родственники – сибсы), проходивших лечение и последующее клиническое наблюдение в рамках Регистра Наследственных Форм Колоректального Рака в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России.

Согласно ранее проведенным в Центре исследованиям, 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 выбран в качестве нижней границы.

Соотношение мужчин и женщин, включенных в исследование, составило 9:15, а средний возраст – 48 (19-70) лет.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая наследственный характер заболевания, особое внимание уделялось семейному анамнезу пациентов. При этом выяснено, что у 15 (62,5%) пациентов прослеживался отягощенный наследственный анамнез. Из них в 9 семьях прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования в 2 и более поколениях, в остальных 6 семьях наблюдался аутосомно-рецессивный, тип наследования. Кроме того, из 11 семей проспективной группы было обследовано 8, при этом у 10 родственников были выявлены моноаллельные мутации, у 2 родственников – биаллельные мутации в гене *MutYH*.

Согласно данным мировой литературы, при изучении молекулярно-генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза выявлено, что в разных этнических группах и популяциях имеются свои особенности и наиболее часто встречающиеся варианты мутаций в гене *MutYH*. Учитывая этот факт, особый интерес представляет изучение мутаций в гене *MutYH* характерных для российской популяции. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, отмечено, что частота 2

миссенс-мутаций (p.G382D и p.Y165C), которые встречаются у европейцев и североамериканцев примерно в 80% случаев в выборке российских пациентов была значительно ниже – 28% и 17%, соответственно. Также важной особенностью обследованных больных является высокая встречаемость 2 других известных ранее миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H (Рисунок 1), которые встретились в 15% и 13% случаев, соответственно. Эти данные указывают на высокую вероятность эффекта основателя этих 2 мутаций в России.

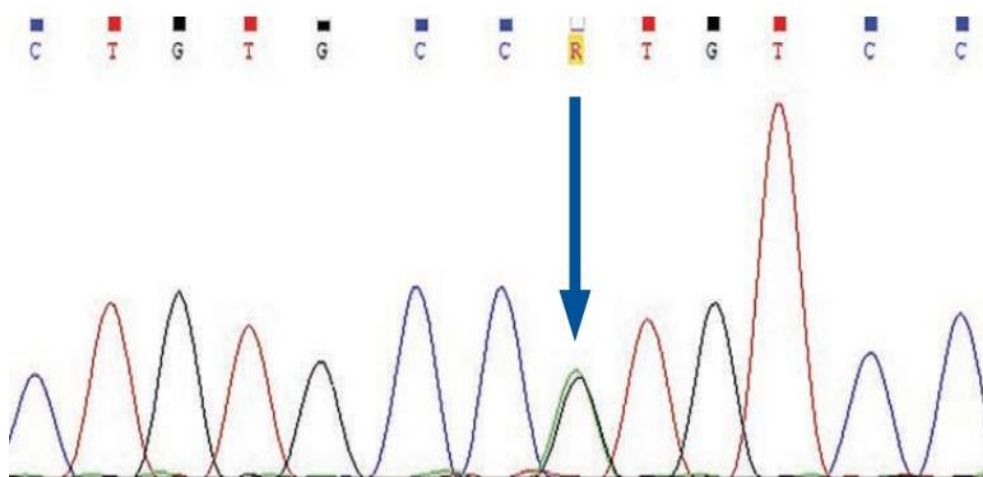


Рисунок 1 – Сиквенс фрагмента гена *MutYH*.
Стрелкой указана наследственная миссенс-мутация p.R231H

Кроме того, еще у 2 неродственных пациентов встретилась также описанная ранее мутация c.462+19_462+31del. Частота других мутаций в гене *MutYH*, которые обнаружены только по одному разу, составила 22%.

Впервые в мире описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.

Основным клиническим проявлением *MutYH*-ассоциированного полипоза является наличие полипов толстой кишки. У всех пациентов, включенных в исследование, выявлены множественные полипы толстой кишки, при этом медиана их числа составила 48 (22-420). Согласно данным ряда исследований, для *MutYH*-ассоциированного полипоза характерна преимущественная локализация полипов в правых отделах ободочной кишки, однако одной из особенностей, характерных для пациентов российской популяции, стало равномерное распределение полипов толстой кишки во всех отделах, данная закономерность встретилась в 75% случаев. Также стоит отметить, что одной из

особенностей МАП является сочетание тубулярных, зубчатых и гиперпластических полипов, однако в нашем наблюдении в большинстве случаев (79%) полипы были представлены только тубулярными и тубулярно-ворсинчатыми аденомами, а полипы внекишечной локализации встретились лишь у 2 (8%) пациентов.

Риск развития колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом без своевременного лечения оценивается примерно в 80%, по другим данным риск развития КРР составляет 43%–63% в возрасте 60 лет, а пожизненный риск 80%–90% при отсутствии своевременного наблюдения и лечения. На момент обращения в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, у 14 (58%) из 24 пациентов имелась клиническая картина колоректального рака, при этом у 8 пациентов колоректальный рак развился до установки диагноза *MutYH*-ассоциированного полипоза, у 6 пациентов диагноз КРР на фоне МАП был установлен одновременно. Из 14 пациентов с диагностированным раком толстой кишки у 2 развились метакронные опухоли толстой кишки через 15 и 16 лет соответственно. Средний возраст диагностики МАП без КРР составил 36 (19–50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 56 (26–70) лет.

Всего у 14 пациентов с КРР на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза было обнаружено 22 злокачественные опухоли: 10 (46%) – в прямой кишке, 8 (36%) – в правых отделах ободочной кишки, 4 (18%) – в сигмовидной кишке, все они были представлены аденокарциномой разной степени дифференцировки (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинические данные о раке на фоне МАП

Пациенты (n = 14)	1-й РТК, возраст	Локализация РТК	TNM	Метакронный РТК, локализация	TNM
1	63	прямая (2)	T3N0M0	–	
2	59	восходящая	T2N0M0	–	
3	59	слепая, сигмовидная, прямая	T3N1b(3/21)M0	–	
4	43	слепая, восходящая, прямая	T3N0M0	–	
5	63	сигмовидная	T3N0M0	восходящая	T1N0M0
6	70	слепая, восходящая, прямая	T4aN2a(5/64)M 1a(pul)	–	

7	62	прямая	T3N0M0	слепая	TisN0M0
8	63	восходящая	T3N0M0	–	
9	43	прямая	T3N0M0	–	
10	69	сигмовидная	T3N0M0	–	
11	57	восходящая, прямая	T4aN0M0	–	
12	44	прямая	T1N0M0	–	
13	26	сигмовидная	T1N0M0	–	
14	60	прямая	T1N0M0	–	

Помимо основных клинических признаков заболевания, у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом могут иметься и внекишечные проявления. В нашем наблюдении лишь у 2 пациентов выявлены полипы внекишечной локализации в желудке и двенадцатиперстной кишке, еще у одной пациентки в анамнезе имелся рак молочной железы.

МАП – это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, однако в нашей практике встретилось 7 пациентов, которые являлись носителями моноаллельных мутаций в гене *MutYH*. Медиана возраста в этой группе больных составила 53 (39; 61) (16–63) года (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинические данные о пациентах с моноаллельными мутация в гене *MutYH*

Показатель	n = 7
Пол, n	
Мужчины	4
женщины	3
Возраст МАП, лет (Me, квартили)	53 (39; 61) (16–63)
Возраст ККР, лет (Me, квартили)	48 (40; 54) (16–63)
n полипов (Me, квартили)	100 (22; 120) (21–150)
Мутации, n:	
p.G382D	4
p.G169D	1
p.P391L	1

p.Q324H	1
Семейный анамнез, n	
«Вертикальный»	5
«Горизонтальный»	–

У всех 7 пациентов выявлены множественные полипы толстой кишки, медиана составила 100 (22; 120) (21–150). У 3 (43%) пациентов большая часть полипов была локализована в правых отделах, у 3 (43%) пациентов – равномерно во всех отделах толстой кишки, у 1 (14%) пациента – преимущественно в левых отделах. При изучении клинических данных выявлено, что у 5 пациентов прослеживается отягощенный семейный анамнез, и носит аутосомно-доминантный характер наследования. У 6 (86%) из 7 больных диагностирован рак толстой кишки, при этом медиана возраста выявления КРР составила 48 (40; 54) (16–63).

Несмотря на небольшую выборку пациентов с моноаллельными *MutYH*-мутациями, у большинства из них (86%) установлен диагноз КРР и выявлены множественные полипы толстой кишки. В связи с этим, данная категория пациентов, по нашему мнению, должна придерживаться тех же алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения, что и пациенты с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Для решения вопроса о выборе тактики лечения пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH*, решено выполнить подробный анализ клинических данных 2 групп больных: с диагностированным колоректальным раком и без него.

При статистическом анализе этих групп пациентов выявлено, что медиана возраста пациентов с наличием колоректального рака статистически значимо больше медианы возраста пациентов с МАР и отсутствием КРР. Данный факт обусловлен тем, что КРР в 1 группе больных диагностирован одновременно с *MutYH*-ассоциированным полипозом, подтвержденным генетически. По полу пациенты обеих групп были сопоставимы. По числу полипов группы статистически не различались. Однако у пациентов без колоректального рака частота мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии была статистически значимо выше в сравнении с больными колоректальным раком на фоне МАП ($p < 0,05$). По данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (Т1–Т3), диагностированы у 12/14 (86%) больных, опухоли с индексом Т4 – у 2/14 (14%) пациентов. Поражение регионарных

лимфоузлов N+ обнаружено у 2/14 (14%) больных, у остальных 12/14 (86%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы в легком встретились у 1 пациента.

Медиана времени до возникновения колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом составила 60 (47; 63) лет.

Для выявления возрастной границы, при которой вероятность возникновения КРР становится высокой, проведен ROC-анализ, выявлено, что у пациентов в возрасте > 41 года колоректальный рак развивается с чувствительностью – 93%, специфичностью – 80%. Площадь под кривой 89,6, $p < 0,001$ (Рисунок 2).

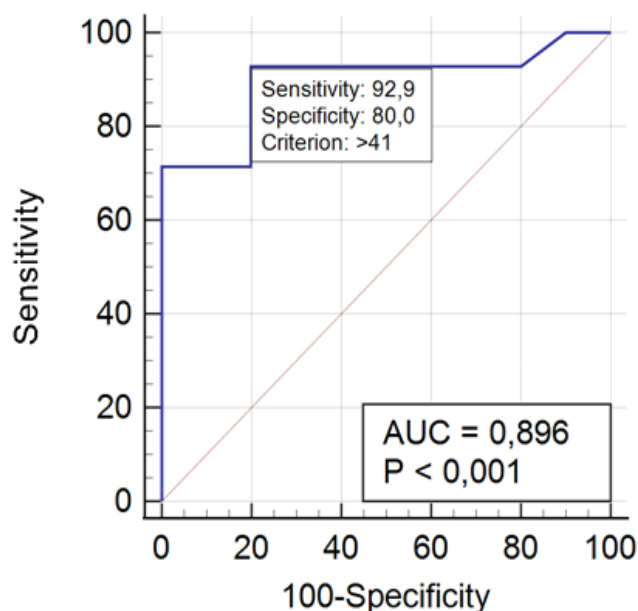


Рисунок 2 – ROC-анализ зависимости возникновения КРР от возраста

Также проведен Соx-регрессионный однофакторный анализ для выявления предикторов, которые могут влиять на время возникновения КРР. Были оценены следующие показатели: пол, возраст, количество полипов в толстой кишке, наличие гомо- и компаунд-гетерозиготных мутаций, семейный анамнез, отдельные виды мутаций. В результате выявлено, что ни пол, ни количество полипов, ни гомо-/компаунд-гетерозиготное состояние мутаций, ни семейный анамнез (вертикальный, горизонтальный) не влияют на время возникновения рака толстой кишки. Однако при анализе наиболее часто встречающихся видов мутаций обнаружено, что мутация p.G169D

может влиять на время возникновения колоректального рака. При наличии данной мутации риск развития РТК в 6,2 раза выше, чем при ее отсутствии ($p = 0,002$).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено хирургическое лечение в разном объеме (Рисунок 3).

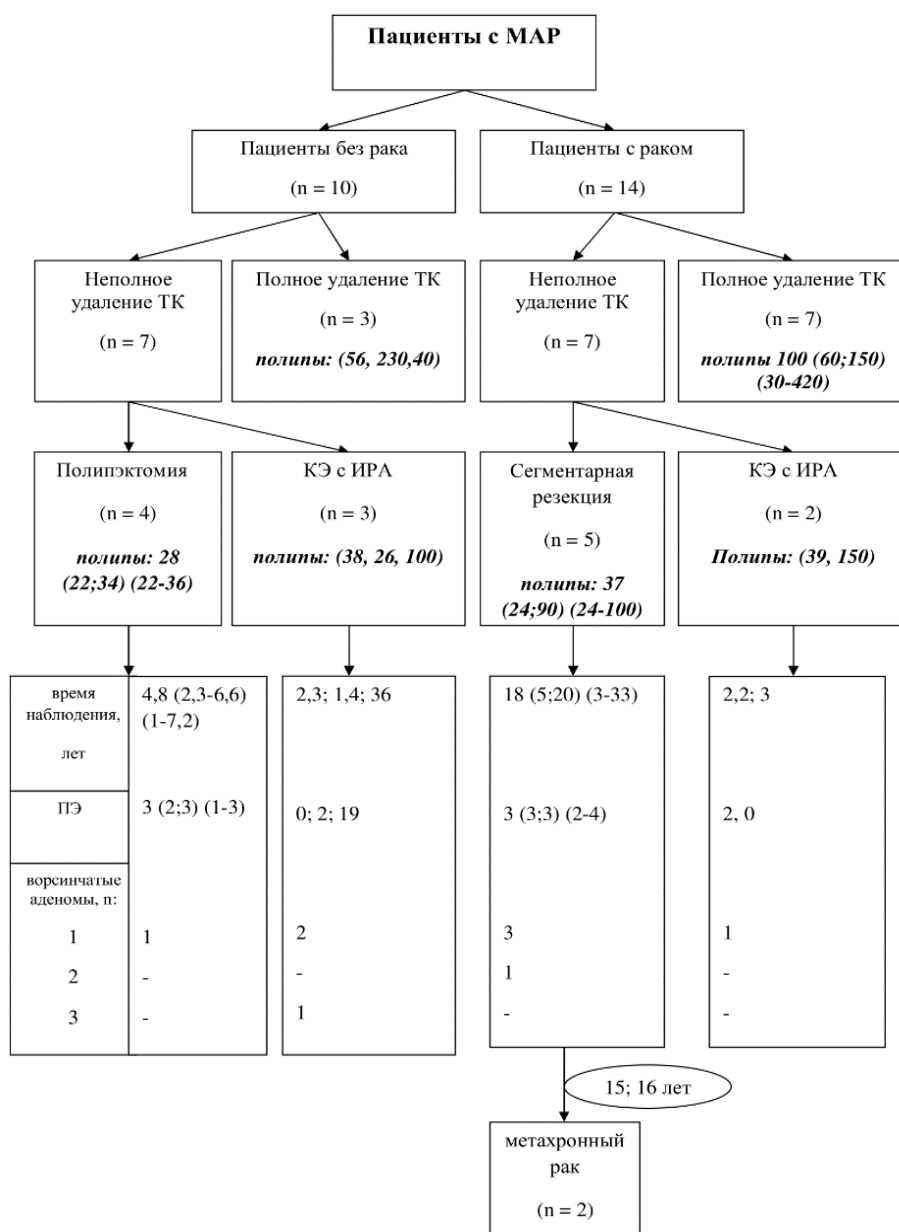


Рисунок 3 – Хирургическое лечение пациентов с МАП

Медиана наблюдения всех пациентов от момента диагностики заболевания составила 5 (3;8) (1–36) лет.

В группе пациентов, единственным видом лечения у которых была эндоскопическая полипэктомия, медиана времени наблюдения составила 4,8 (2,3;6,6) (1–7,2) лет. Медиана числа полипов в данной группе составила 28 (22;34) (22–36), а средний

возраст достиг 48 (32;62) (27–64) лет. В рамках динамического контроля всем пациентам указанной группы 1 раз в год выполняется колоноскопия, гастроскопия с эндоскопической полипэктомией (ПЭ). В настоящий момент у 3 больных имеются единичные полипы в толстой кишке (2–8 шт.) размером до 5 мм в диаметре, у 1 пациентки полипов нет.

Вышеописанные факты указывают на то, что в группе больных, у которых имеется относительно небольшое количество полипов толстой кишки (< 36) нет необходимости в выполнении расширенного объема хирургических вмешательств. Однако при этом необходимо постоянное динамическое наблюдение с эндоскопической санацией наиболее крупных полипов (размером > 6 мм).

Среди пациентов (без КРР), которым выполнена колэктомия (КЭ) с формированием илеоректального анастомоза (ИРА), наличие ворсинчатых аденом в ободочной кишке диагностировано во всех 3 случаях, а количество полипов составило 38, 26, 100. Время наблюдения от первого хирургического вмешательства достигло 2,3; 1,4; 36 лет, а возраст пациентов – 43, 43, 75 лет. В одном из наблюдений перед радикальным хирургическим вмешательством пациентке выполнялись полипэктомии на протяжении 19 лет ежегодно, однако в связи с дальнейшей невозможностью эндоскопической санации, обусловленной большим количеством полипов и наличием множественных ворсинчатых аденом до 2 см в диаметре, было принято решение о выполнении радикального хирургического вмешательства в вышеуказанном объеме. В настоящий момент в оставшихся отделах толстой кишки у 2 больных имеются единичные полипы (3, 8) размером до 5–6 мм в диаметре, у 1 пациента полипов нет. Указанный объем хирургического вмешательства в этой группе был обусловлен наличием ворсинчатых аденом ободочной кишки. Однако, несмотря на это, с учетом относительно небольшого количества полипов (38, 26) у 2 больных и длительного периода наблюдения (19 лет), в течение которого одной из пациенток выполнялся эндоскопический контроль с ПЭ без развития КРР, возможно применение удаления ворсинчатых образований и эндоскопического удаления наиболее крупных полипов с постоянным динамическим контролем, а при технической невозможности – выполнение сегментарной резекции с последующим постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

В группе больных с установленным диагнозом КРР, 2 пациентам также выполнено оперативное вмешательство в объеме КЭ с ИРА, при этом время наблюдения составило

2,2; 3 года от момента первого хирургического вмешательства. Количество полипов в толстой кишке составило 39, 150. У 1 из пациента, наряду с множественными полипами (39) толстой кишки, была выявлена ворсинчатая аденома. Возраст пациентов составил 28 и 67 лет на момент последнего обращения. В одном случае такой объем вмешательства был обусловлен наличием множественных полипов (150) в толстой кишке и КРР на их фоне, а также отсутствием полипов в прямой кишке. В другом случае выбор тактики был обусловлен наличием крупной ворсинчатой аденомы ободочной кишки (до 5 см в Д) и ранее диагностированным раком в удаленном полипе толстой кишки. В настоящее время в оставшихся отделах толстой кишки у пациентов нет полипов, они находятся под динамическим наблюдением.

В этой же категории пациентов (с КРР) 5 больным выполнялись сегментарные резекции толстой кишки, медиана наблюдения составила 18 (5;20) (3–33) года, а медиана ПЭ – 3 (3;3) (2–4), средний возраст больных на момент последнего обращения составил 76 (72; 80) (48–83) лет. При этом ворсинчатые опухоли толстой кишки встретились в 4 из 5 случаев. Несмотря на относительно небольшое количество полипов в толстой кишке, медиана 37 (24;90) (24–100), у пациентов произошла злокачественная трансформация полипов. Однако после первой выполненной сегментарной резекции по поводу рака толстой кишки, у пациентов прослеживается достаточно длительный период наблюдения, который составил 18 (5;20) (3–33) лет. В 2 случаях у больных был диагностирован метакронный рак толстой кишки через 15 и 16 лет, в связи с чем, вновь была выполнена сегментарная резекция. В первом случае пациентка не находилась под динамическим контролем около 3 лет, в другом – пациент не проходил колоноскопию на протяжении 10 лет. Следует также отметить, что при этом по данным гистологического исследования опухоли были представлены умереннодифференцированной аденокарциномой pT1N0cM0.

В настоящее время у всех пациентов в оставшихся отделах имеются единичные полипы мелких размеров (до 4–5 мм в диаметре), без существенной динамики в росте, в связи с этим, находятся под динамическим наблюдением. По данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1-T3), диагностированы у всех 5 пациентов, поражение регионарных лимфоузлов N+ и отдаленных метастазов не обнаружено ни у одного больного. Следует отметить, что рак на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза в наших наблюдениях

имеет не агрессивное течение. Таким образом, для данной категории больных с КРР возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

Учитывая тот факт, что образование полипов, их злокачественная трансформация – стадийный процесс, при котором проходит длительный промежуток времени, динамическое наблюдение с эндоскопической санацией полипов толстой кишки, прерывает данный процесс, при этом происходит снижение рисков возникновения колоректального рака. В связи с этим, мы провели повторный анализ влияния времени (с учетом лечения и наблюдения) на возникновение рака толстой кишки и выявили, что длительность заболевания нивелирует временной фактор возникновения КРР.

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

При помощи поисковой системы PubMed в базе Medline по запросу, содержащему вышеуказанные ключевые слова, найдено 219 исследований (Рисунок 4). При скрининге отобрано 32 исследования. Затем были исключены работы, не содержащие информации о тактике лечения – 19. В итоге в анализ включено 10 исследований, посвященных описанию клинических случаев, и 3 групповых исследования.

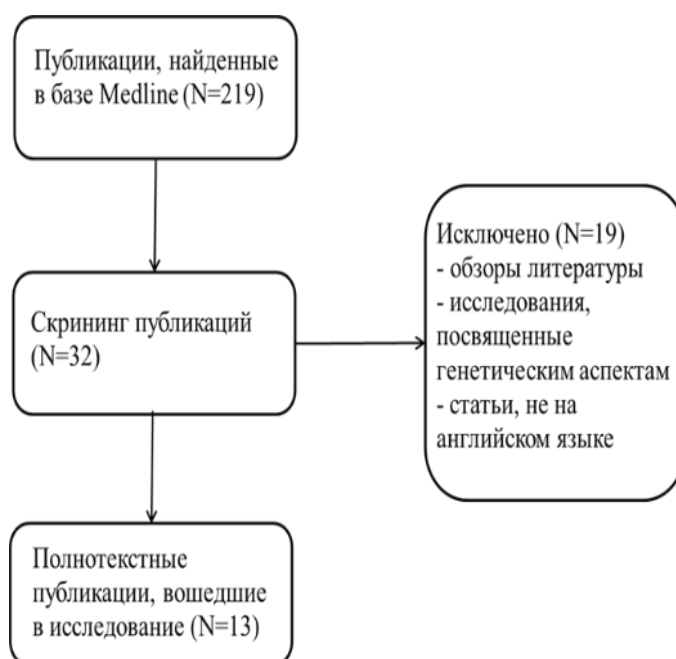


Рисунок 4 – Диаграмма поиска статей

Следует отметить, что по данным метаанализа выявлено, что в одном из исследований, проведенном в 2010 году, у части пациентов (14%) было диагностировано менее 10 полипов в толстой кишке. Указанная выборка пациентов может быть смещена ввиду того, что в метаанализ вошли только статьи, включающие данные о хирургическом лечении. Однако, согласно проведенному в 2017 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» 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. Данная граница (более 20 полипов) количества полипов в настоящее время является общепринятой как в России, так и в мире.

При анализе результатов патоморфологического исследования выявлено, что у большинства пациентов опухоль локализуется в пределах кишечной стенки (T1-T3), так же, как и не наблюдается поражение регионарных лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов. Метастазы, по данным метаанализа, встречались лишь в 5% наблюдений. Более подробных данных о распространенности метастазов, времени возникновения в исследованиях отсутствуют. В нашем наблюдении, метастазный рак толстой кишки был диагностирован в 2/14 случаях через 15 и 16 лет после диагностики первой опухоли толсто кишки. Следует также отметить, что при этом по данным гистологического исследования опухоли были представлены умереннодифференцированной аденокарциномой pT1N0cM0 и pTisN0cM0. В остальных наблюдениях, согласно данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1-T3), диагностированы у 12/14 (86%) больных, опухоли с индексом T4 – у 2/14 (14%) пациентов. Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у 2/14 (14%) больных, у остальных 12/14 (86%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы в легком встретились в 1/14 (7%) наблюдении. Данные факты свидетельствуют о том, что рак на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза имеет не агрессивное течение.

По данным проведенного метаанализа, в подавляющем большинстве пациентам выполняется органосохраняющие вмешательства в 80% наблюдений. В нашем исследовании 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, прерывает процесс злокачественной трансформации полипов толстой кишки, при этом происходит снижение рисков возникновения колоректального рака.

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

Полученные данные свидетельствуют о том, что клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который также имеет не агрессивное течение. Следовательно, данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Выводы

1. Частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с эндоскопической картиной полипоза (>20 полипов) толстой кишки в российской популяции, составляет 7% (12/172); а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6% (12/68).

2. Основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции стали: более низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, которая составила 28% и 17%, а также высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H, выявленная в 15% и 13% соответственно, что говорит о необходимости начинать ДНК-диагностику при подозрении МАП с этих 4 мутаций. Найдено 2 ранее не описанных варианта мутаций в гене *MutYH*: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.

3. Медиана числа полипов у пациентов российской популяции составила 48 (22-420), при этом характерной особенностью стало их равномерное распределение во всех отделах толстой кишки, которое встретилось в 75% (18/24) случаев. Колоректальный рак был диагностирован у 58% (14/24) пациентов. Медиана возраста диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза без КРР составила 38 (19–50) лет, а медиана возраста выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет.

4. По данным метаанализа клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который протекает не агрессивно. Данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

5. Пациентам с относительно небольшим количеством полипов толстой кишки возможно выполнение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных из них с постоянным динамическим наблюдением. При технической невозможности эндоскопической санации – выполнение резекции толстой кишки с последующим постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки. У пациентов с КРР и наличием относительно небольшого количества полипов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

6. Пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом необходимо находиться под динамическим наблюдением с выполнением колоноскопии ежегодно с 18 лет, гастроскопии с 25–30 лет. Диагностика опухолей внекишечной локализации проводится в соответствии со стандартами диспансерного наблюдения.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам, имеющим подозрение на аденоматозный полипозный синдром (более 20 полипов в толстой кишке, отягощенный семейный анамнез), рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*.

2. Пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом рекомендуется выполнение колоноскопии ежегодно с 18 лет, гастроскопии с 25–30 лет. Диагностику опухолей внекишечной локализации рекомендуется выполнять в соответствии со стандартами диспансерного наблюдения.

3. Всем кровным родственникам пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*, а так же проведение колоноскопии, гастроскопии.

4. Для пациентов с выявленными моноаллельными мутациями в гене *MutYH* рекомендуется тот же алгоритм диагностики, мониторинга и лечения, что и носителям биаллельных мутаций.

Список сокращений и условных обозначений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИРА – илеоректальный анастомоз

КРР – колоректальный рак

КЭ – колэктомия

МАП - *MutYH*-ассоциированный полипоз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – полипэктомия

РТК – рак толстой кишки

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пикунов Д.Ю. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшения результатов лечения/ Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, А.С. Цуканов// Альманах клинической медицины. - 2018; №1(46). С.16-22
2. Цуканов А.С. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки/ А.С. Цуканов, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018; № 6(28). С.51-57
3. Тобоева М.Х. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки/ М.Х. Тобоева, Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, А.С. Цуканов// Терапевтический архив. – 2019; №3(91). С.97-100
4. Цуканов А.С. Трудности диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки (клинический случай)/ А.С. Цуканов, Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, А.М. Кузьминов, О.А. Майновская, В.Н. Кашников, В.П. Шубин// Колопроктология. – 2020; №1(19). С.107-116
5. Цуканов А.С. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике/ А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, А.М. Кузьминов, А.А. Баринков, В.П. Шубин// Медицинская генетика. – 2020; №6(19). С.58-59
6. Тобоева М.Х. Клинико-генетические особенности *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции/ М.Х. Тобоева, Д.Ю. Пикунов, А.С. Цуканов, С.А. Фролов// Вопросы онкологии. – 2020; №6(66). С.673-678