



© Г.А. Янус^{1,2}, Д.Е. Мартыненко², Е.Н. Суспицын^{1,2}, С.Н. Алексахина²,
 Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

MUTYH-ассоциированный полипоз и мутации KRAS

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigoriy A. Yanus^{1,2}, Daria E. Martynenko², Evgeny N. Suspitsin^{1,2},
 Svetlana N. Aleksakhina², Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

MUTYH-Associated Polyposis and KRAS Mutations

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Известно, что из всего спектра активирующих мутаций в онкогенах *RAS/BRAF* рак толстой кишки (РТК), возникающий у больных *MUTYH*-ассоциированным полипозом толстой кишки (МАП), демонстрирует наличие исключительно замены с.34G>T (p.G12C) в гене *KRAS*, относительно редкой в спорадических случаях РТК. Данное обстоятельство часто используется для выявления случаев МАП: детекцию *KRAS* G12C целесообразно использовать в качестве одного из критериев отбора больных колоректальным раком на диагностику этого рецессивного синдрома, как правило сопряженного с олигополипозом.

В данном сообщении описана нетипичная находка: у больного с первично-множественным РТК и олигополипозом выявлена «двойная» мутация p.G12C (1 %) и p.G12D (12 %) в гене *KRAS* в опухолевой ткани. Последующий анализ *MUTYH* выявил компаунд-гетерозиготное носительство двух патогенных мутаций: с.933+3A>C и с.1187G>A (p.Gly396Asp). Оказалось, что в участке гистологического материала, подвергнутого микродиссекции, присутствуют одновременно тубуло-ворсинчатая аденома и рак: мутация p.G12C происходит из карциномы, а p.G12D — из аденомы. Нами также был выявлен случай *BRAF* V600E-позитивной аденомы у другого больного МАП.

Таким образом, в то время как для *MUTYH*-ассоциированного рака характерна замена G12C *KRAS*, аденомы при МАП могут демонстрировать и наличие иных мутаций в генах каскада *RAS*-*MAPK*. Помимо непосредственного практического значения, наблюдение представляет фундаментальный интерес: по-видимому, аденомы с иными мутациями (не *KRAS* G12C) не подвержены или менее подвержены малигнизации при МАП.

Ключевые слова: аденома; полипоз; *MUTYH*-ассоциированный полипоз; рак толстой кишки; *KRAS*

Для цитирования: Янус Г.А., Мартыненко Д.Е., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. *MUTYH*-ассоциированный полипоз и мутации *KRAS*. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 937–940.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2565

Among the full spectrum of activating mutations in *RAS/BRAF* oncogenes, colorectal cancer (CRC) arising in patients with *MUTYH*-associated polyposis (MAP) exclusively exhibits the c.34G>T (p.G12C) substitution in the *KRAS* gene, which is relatively uncommon in sporadic CRC. This feature is frequently used to identify cases of MAP: detection of the *KRAS* G12C mutation should be employed as a criterion for selecting patients with CRC for diagnostic testing of this recessive syndrome, which is typically associated with oligopolyposis.

This report describes an atypical finding. A patient with synchronous multiple CRC and oligopolyposis was found to harbor a “double” mutation, p.G12C (1 %) and p.G12D (12 %), in the *KRAS* gene in tumor tissue. Subsequent *MUTYH* analysis revealed compound heterozygous carriage of two pathogenic mutations: c.933+3A>C and c.1187G>A (p.Gly396Asp). Microdissection of the histological specimen revealed that it contained both a tubulovillous adenoma and carcinoma: the p.G12C mutation originated from the carcinoma, whereas the p.G12D mutation derived from the adenoma. Additionally, a case of *BRAF*V600E-positive adenoma was identified in another patient with MAP.

Thus, while *MUTYH*-associated carcinoma is characterized by the *KRAS* G12C substitution, adenomas in MAP may also harbor other mutations in the *RAS*-*MAPK* cascade genes. Beyond its immediate clinical relevance, this observation is of fundamental interest: adenomas with mutations other than *KRAS* G12C appear to be less susceptible or not susceptible to malignant transformation in MAP.

Keywords: adenoma; polyposis; *MUTYH*-associated polyposis; colorectal cancer; *KRAS*

For Citation: Grigoriy A. Yanus, Daria E. Martynenko, Evgeny N. Suspitsin, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. *MUTYH*-associated polyposis and *KRAS* mutations. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 937–940.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2565

Введение

MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП) — вторая по частоте причина полипоза толстой кишки (ПТК) после семейного аденоматозного полипоза в популяциях европейского происхождения. Клиническая картина этого аутосомно-рецессивного заболевания отличается широкой вариабельностью в отношении количества и гистологического типа полипов [1]. Выявление МАП имеет практическое значение: без реализации профилактических мер носители биаллельных мутаций заболевают РТК с вероятностью порядка 50 % в течение жизни. Кроме того, для МАП характерна высокая вероятность возникновения метакронных опухолей после излечения от первоначальной болезни: это может вносить коррективы в планирование объема оперативного вмешательства у молодых больных [2]. По предварительным данным, *MUTYH*-ассоциированные неоплазмы также обладают хорошей чувствительностью к иммунотерапии.

Данное аутосомно-рецессивное заболевание было впервые выявлено в начале 2000-х гг. благодаря специфической «мутационной подписи», которая проявлялась, в частности, большим количеством соматических мутаций определенного типа в антионкогене *APC* [3]. В самом деле, *MUTYH* является геном эксцизионной репарации, устраняющим окислительные дефекты ДНК, и его биаллельная инактивация приводит к отсутствию эффективной элиминации 8-оксогуанина из генома. Это, в свою очередь, приводит к накоплению множественных замен вида C>T в определенном контексте («мутационная сигнатура SBS18») [4, 5].

Давно замечено, что в *MUTYH*-ассоциированных РТК не встречаются никакие другие мутации в онкогенах *KRAS/BRAF*, кроме замены *KRAS* с.34G>T (p.G12C), не очень характерной для спорадического РТК [6]. Интересно, что аналогичная замена *KRAS* с.35G>T (p.G12V) или еще более схожая по контексту мутация с.37G>T (p.G13V) также не встречаются при МАП. Это обстоятельство часто используют в целях скрининговой диагностики: МАП — все же довольно редкая болезнь (несколько промилле среди «последовательных» случаев РТК), однако среди содержащих p.G12C РТК встречаемость МАП достигает нескольких процентов [7–9]. Данное сообщение посвящено необычной ситуации: нами был выявлен случай *MUTYH*-ассоциированного РТК с двумя мутациями в гене *KRAS*: p.G12D и p.G12C. Удалось объяснить непосредственную причину такого нетипичного результата, однако это наблюдение ставит новые вопросы об особенностях канцерогенеза при МАП.

Описание клинического случая

В лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с целью рутинной диагностики поступил гистологический материал от 62-летнего пациента с олигополипозом, раком сигмовидной и восходящей ободочной кишки. При помощи цифровой капельной ПЦР в одной из злокачественных опухолей была выявлена гетерогенность в отношении мутаций в гене *KRAS*: сочетание замены p.G12C (1 % мутантного аллеля) и p.G12D (12 % мутантного аллеля). Согласно комментарию патоморфолога, проводившего микродиссекцию, в образце присутствовало 30 % опухолевых клеток. Образец был направлен на генотипирование семи частых наследственных мутаций в гене *MUTYH*, повторяющихся у российских пациентов, и продемонстрировал компаундную гетерозиготность по мутациям с.933+3A>C и с.1187G>A (p.Gly396Asp) в гене *MUTYH* (NM_001128425.2). В ходе пересмотра гистологического материала было обнаружено, что микродиссекция проводилась из участка, в котором соседствовала тубуло-ворсинчатая аденома и аденокарцинома толстой кишки. Повторная микродиссекция этих неоплазм по отдельности и повторное генотипирование *KRAS* привело к выявлению в аденоме мутации p.G12D, а в аденокарциноме — p.G12C (рис.). С целью выяснить, насколько уникальным был обнаруженный нами случай, мы также провели RAS/BRAF-тестирование тубуло-ворсинчатой аденомы у 38-летней больной с олигополипозом и раком слепой кишки, носительницы компаунд-гетерозиготных мутаций с.55C>T (p.Arg19*); с.1187G>A (p.Gly396Asp) в гене *MUTYH*. В аденоме была выявлена мутация p.V600E в гене *BRAF*.

Обсуждение

В биомедицинской литературе можно найти иные описания *MUTYH*-ассоциированных опухолей, демонстрирующих наличие «не G12C»-мутаций в гене *KRAS*. В самом деле, в работе A. Aimé et al. (2015) в табл. 2 упоминается о шести таких аденомах толстой кишки из 78 исследованных, однако в основном тексте статьи эта находка не обсуждается (17 образцов РТК либо были позитивны по G12C, либо мутации *KRAS* в них отсутствовали) [8]. В исследовании K. Voparai et al. (2008) сообщалось о редких случаях нетипичных мутаций *KRAS* в гиперпластических полипах пациентов с МАП (надо отметить, что гиперпластические полипы обладают очень низким потенциалом малигнизации) [10]. Работа T. Venesio et al. (2013) продемонстрировала 5/13 случаев

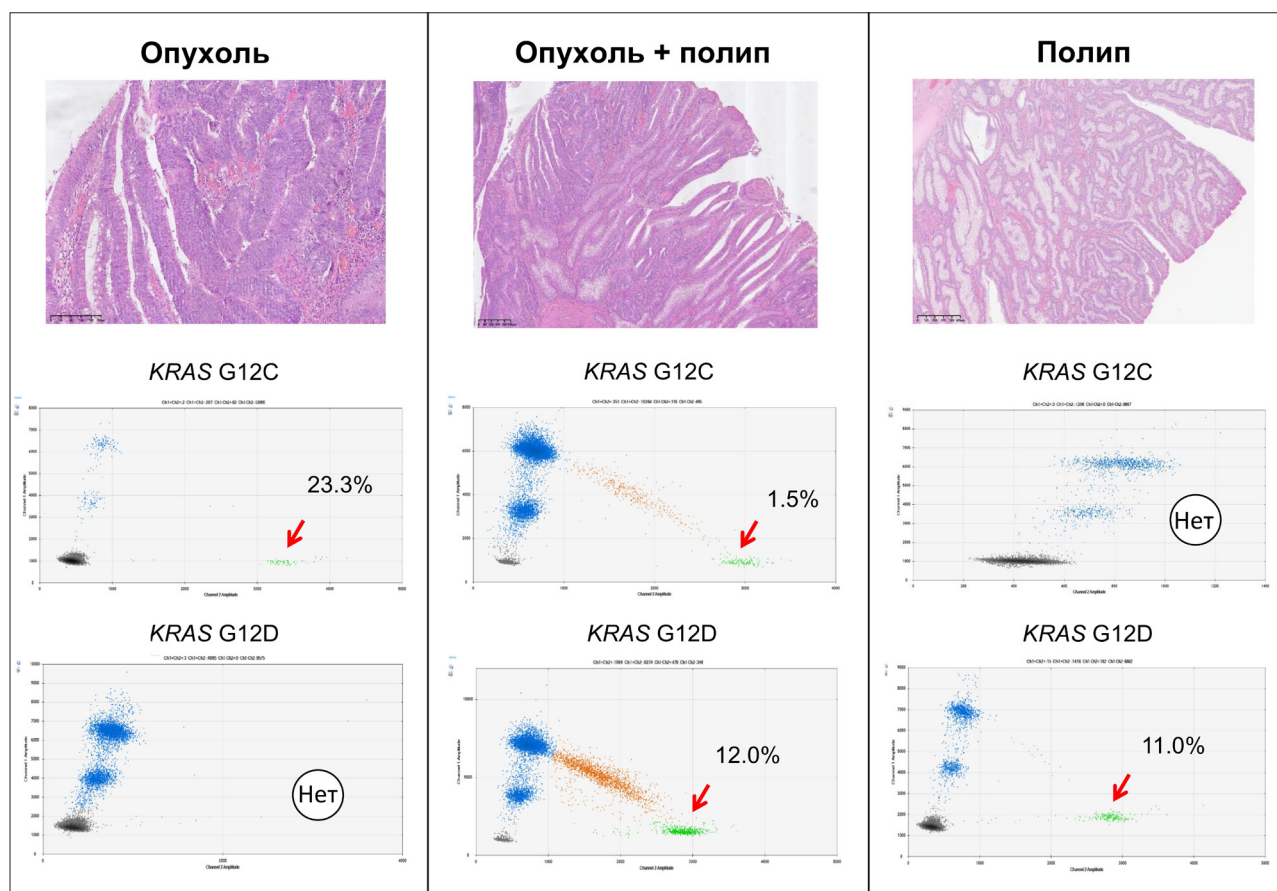


Рис. Представленность мутаций *KRAS* в новообразованиях больного МАП
Fig. Spectrum of *KRAS* mutations in neoplasms of a patient with *MUTYH*-associated polyposis (MAP)

«не-G12C» мутаций *KRAS* в аденомах (а также сочетанное присутствие мутаций *BRAF* V600E и *KRAS* G12C в трех из четырех *MUTYH*-ассоциированных РТК, что является крайне нетипичным и может быть следствием технической ошибки) [11]. Кроме того, в исследовании L. Thomas et al. (2017) по изучению генома аденом двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *MUTYH*, спектр вариантов *KRAS* был более разнообразным по сравнению с *MUTYH*-ассоциированными аденомами толстой кишки (только три из восьми мутаций *KRAS* были G12C) [12]. Наконец, в дополнительной таблице S5 в работе A. Viel et al. (2017) имеются варианты p.G12V и крайне редкий (вероятно, наследственный) вариант p.Gly138Glu *KRAS* в 2/11 РТК (NGS-панель): данная находка в основном тексте никак не отражена и не обсуждается [13].

Заключение

Вопрос об исключительном или неисключительном статусе мутации *KRAS* c.34G>T (p.G12C) в колоректальных новообразованиях, ассоциированных с *MUTYH*, имеет важные практические и фундаментальные аспекты. С точки зрения практики нужно отметить, что выявление иных, по-

мимо *KRAS* G12C, мутаций в аденомах толстой кишки не позволяет исключить диагноз МАП. Это может оказаться особенно актуальным для пациентов с олигополипозом без РТК, у которых выявлены варианты неясной клинической значимости в *MUTYH*. С фундаментальной точки зрения надо отметить, что причина исключительности G12C для *MUTYH*-ассоциированного РТК до сих пор неясна: она может быть связана со свойствами белка *MUTYH*, особой уязвимостью сайта c.34G к окислению в тканях кишки или с особыми биологическими свойствами белка *KRAS* G12C [14]. Имеющиеся данные указывают на относительную неспособность клеток аденом, ассоциированных с *MUTYH* и несущих «не-G12C» мутантный *KRAS*, подвергаться злокачественной трансформации — данная гипотеза требует дальнейших исследований. Наконец, представление об исключительности *KRAS* G12C для МАП приводит к тому, что противоречащие этому взгляду нетипичные наблюдения часто исключаются из обсуждения авторами научных публикаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 23-15-00461.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 23-15-00461.

Участие авторов

Янус Г.А., Алексахина С.Н. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи

Мартыненко Д.Е. — сбор и обработка материала, составление черновика статьи

Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. — разработка концепции научной работы, критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Yanus G.A., Aleksakhina S.N.: Conceptualization of the study, writing of the original draft.

Martynenko D.E.: Data collection and processing, drafting of the manuscript.

Suspitsyn E.N., Imyanitov E.N.: Conceptualization of the study, critical review and editing of the manuscript with valuable intellectual input.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thet M., Plazzer J.P., Capella G., et al. Phenotype correlations with pathogenic DNA variants in the MUTYH gene: A review of over 2000 cases. *Hum Mutat.* 2024; 8520275.-DOI: 10.1155/2024/8520275.
- Zaffaroni G., Mannucci A., Koskenvuo L., et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *Br J Surg.* 2024; 111(5): znae070.-DOI: 10.1093/bjs/znae070.
- Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J., et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002; 30(2): 227-32.-DOI: 10.1038/ng828.
- Georgeson P., Pope B.J., Rosty C., et al. Evaluating the utility of tumour mutational signatures for identifying hereditary colorectal cancer and polyposis syndrome carriers. *Gut.* 2021; 70(11): 2138-2149.-DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320462.
- Walker R., Joo J.E., Mahmood K., et al. Adenomas from individuals with pathogenic biallelic variants in the MUTYH and NTHL1 genes demonstrate base excision repair tumour mutational signature profiles similar to colorectal cancers, expanding potential diagnostic and variant classification applications. *Transl Oncol.* 2025; 52: 102266.-DOI: 10.1016/j.tranon.2024.102266.
- Lipton L., Halford S.E., Johnson V., et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 7595-7599.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2256.
- van Puijnenbroek M., Nielsen M., Tops C.M., et al. Identification of patients with (atypical) MUTYH-associated polyposis by KRAS2 c.34G > T prescreening followed by MUTYH hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(1): 139-42.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1705.
- Aimé A., Coulet F., Lefevre J.H., et al. Somatic c.34G>T KRAS mutation: a new prescreening test for MUTYH-associated polyposis? *Cancer Genet.* 2015; 208(9): 390-395.-DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.04.005.
- Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O., et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies. *Clin Genet.* 2018; 93(5): 1015-1021.-DOI: 10.1111/cge.13228.
- Boparai K.S., Dekker E., Van Eeden S., et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 2014-2018.-DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.020.
- Venesio T., Balsamo A., Errichiello E., et al. Oxidative DNA damage drives carcinogenesis in MUTYH-associated-polyposis by specific mutations of mitochondrial and MAPK genes. *Mod Pathol.* 2013; 26(10): 1371-1381.-DOI: 10.1038/modpathol.2013.66.
- Thomas L.E., Hurley J.J., Meuser E., et al. Burden and profile of somatic mutation in duodenal adenomas from patients with familial adenomatous- and MUTYH-associated polyposis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(21): 6721-6732.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1269.
- Viel A., Bruxelles A., Meccia E., et al. A specific mutational signature associated with DNA 8-oxoguanine persistence in MUTYH-defective colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2017; 20: 39-49.-DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.022.
- Cook J.H., Melloni G.E.M., Gulhan D.C., et al. The origins and genetic interactions of KRAS mutations are allele- and tissue-specific. *Nat Commun.* 2021; 12: 1808.-DOI: 10.1038/s41467-021-22125-z.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.01.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID: 0000-0002-9844-4536; eLibrary SPIN: 7502-5907.
Дарья Евгеньевна Мартыненко / Daria E. Martynenko / ORCID: 0009-0004-7127-900X; eLibrary SPIN: 9849-4357.

Евгений Николаевич Суспицын / Evgeny N. Suspitsin / ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID: 0000-0002-2149-7728; eLibrary SPIN: 6898-4687.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323.

