



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы)

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Ахметгареева Камила Тагировна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, консультативная поликлиника, orcid.org/0000-0003-0773-1239

О.Н. Липатов¹, К.Т. Ахметгареева^{1,2,*}

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Ахметгареева Камила Тагировна, e-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Аннотация

Профилактика злокачественных новообразований у здорового населения на данный момент является приоритетной задачей здравоохранения. Программы массового скрининга и генетическое консультирование населения помогают выявить не только предраковые состояния, но и наследственную предрасположенность к возникновению опухолевых заболеваний. Большинство наследственных раковых заболеваний передается по аутосомно-доминантному типу. Своевременный скрининг у здоровых лиц — носителей мутированных генов позволяет выработать персонализированный подход к мерам профилактики. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников всегда рассматривается как возможность раннего выявления наличия генетических мутаций у здорового пациента, как женщины, так и мужчины. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников, рака предстательной железы существенно увеличивает шансы определения у пробанда герминативной мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Гены, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы, — *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*, *PRSS1*, *STK11*. Наиболее частые синдромы генетических мутаций, приводящих к предрасположенности и развитию опухолевых заболеваний: синдром наследственного рака молочной железы и яичников, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца — Егерса и синдром Ли — Фраумени, синдром множественной эндокринной неоплазии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, профилактика, генетическая предрасположенность к болезни, генетическое тестирование, мутагенности тесты, гены *EGFR*, гены *BRCA1*, гены *BRCA 2*, гены *TP53*, гены *RET*, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Липатов О.Н., Ахметгареева К.Т. Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):330–338. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review)

Oleg N. Lipatov¹, Kamila T. Akhmetgareeva^{1,2,*}

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Kamila T. Akhmetgareeva, e-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Oleg N. Lipatov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-8867-504X

Kamila T. Akhmetgareeva —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education, Counselling
Polyclinic,
orcid.org/0000-0003-0773-1239

Abstract

The prevention of malignant neoplasms in a healthy population is a priority task of national healthcare systems. Population screening and genetic counselling programmes allow identification of not only precancerous conditions, but also a genetic susceptibility to tumour diseases. Most hereditary cancers are passed on following an autosomal dominant pattern. Timely screening in healthy individuals, who may be potential carriers of mutated genes, facilitates the development of personalized preventive measures. The history of breast and/or ovarian cancer in close relatives is an important factor in early detection of genetic mutations in healthy patients, both women and men. The history of breast, ovarian or prostate cancer in close relatives increases significantly the chances of detecting a germinal mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes in a proband. Genes associated with an increased risk of developing pancreatic cancer are BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PRSS1 and STK11. The most common syndromes of genetic mutations increasing the risk of cancer development include hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, Peutz—Jeghers syndrome and Lee-Fraumeni syndrome, multiple endocrine neoplasia syndrome.

Keywords: malignant neoplasms, prevention, genetic susceptibility to disease, genetic testing, mutagenicity tests, EGFR genes, BRCA1 genes, BRCA 2 genes, TP53 genes, RET genes, microsatellite instability

For citation: Lipatov O.N., Akhmetgareeva K.T. The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):330–338. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

Введение

Профилактика злокачественных новообразований у здорового населения на данный момент является приоритетной задачей здравоохранения. В Российской Федерации за 2019 год был выставлен 640 391 диагноз впервые выявленного злокачественного новообразования. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5 %. Основной процент данного показателя формируется из впервые выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы (18,3 %), тела матки (7,0 %), предстательной железы (6,6 %), ободочной кишки (5,9 %), лимфатической и кроветворной ткани (5,7 %), почки (4,8 %), шейки матки (4,7 %), щитовидной железы (4,5 %), прямой кишки (4,4 %), трахеи, бронхов, легкого (3,7 %) и желудка (3,6 %) (суммарно 69,2 %). Из числа больных, выявленных активно, 78,7 % (119 463) имели I–II стадию заболевания (2018 г. — 77,9 %, 115 416). Опухоли визуальных локализаций I–II стадии заболевания составили 49,6 % (2018 г. — 49,2 %) всех злокачественных новообразований, выявленных активно [1].

Программы массового скрининга и генетическое консультирование населения помогают выявить не только предраковые состояния, но и наследственную предрасположенность к возникновению опухолевых заболеваний. Комплексная генетическая оценка включает в себя оценку личного и семейного анамнеза на предмет признаков, соответствующих наследственному онкологическому синдрому, обзор имеющихся медицинских данных, постановка дифференциального диагноза и обсуждение доступных вариантов тестирования с координацией тестирования, если это необходимо и доступно.

Роль генетических мутаций

Существует 2 основных типа генных мутаций, наследственные и приобретенные, и более 35 синдромов наследственной предрасположенности к раку. Генетическое консультирование — ключевой компонент оценки возможного риска наследственного рака. Большинство наследственных раковых заболеваний передаются по аутосомно-доминантному типу. Процесс злокачественной трансформации включает накопление нескольких мутаций в онкогенах или супрессорных генах. Клетки имеют защиту от трансформации, поэтому одна раковая мутация практически всегда компенсируется и не приводит к фенотипическим последствиям. Соответственно, если подобная мутация унаследована от одного из родителей, то человек длительное время остается здоровым, несмотря на присутствие одного патогенного аллеля в каждой клетке организма. Катастрофа наступает в том случае, если в одной из клеток органа-мишени происходит утрата оставшегося аллеля этого же гена. Вовлеченный ген теряет свою функцию — это считается ключевым процессом переформирования нормальной клетки в опухолевую [2].

Теория соматических мутаций предполагает, что соматические мутации приводят к отбору генетических изменений, которые обеспечивают преимущество

для неконтролируемой пролиферации и канцерогенеза. Для прогрессирования большинства видов рака необходима либо глобальная генетическая нестабильность, такая как хромосомная или микросателлитная нестабильность из-за проблем во время клеточного цикла, либо дефицит репарации ДНК (например, исправление несовпадений).

Семейный анамнез рака легких увеличивает риск заболевания как у курильщиков, так и у никогда не куривших.

Рак легкого (РЛ) — один из немногих видов рака с хорошо известной этиологией [3]. Курение — основная причина рака легких; однако у большинства курильщиков рак легких не развивается, и многие пациенты с раком легких никогда не курили.

Факторы окружающей среды и соматические мутации являются основными факторами, способствующими развитию спорадического рака легких. Генетические факторы также вносят значительный вклад, но на сегодняшний день идентифицировано лишь несколько конкретных генов и других генетических факторов, влияющих на рак легких [4].

Генетические факторы и внешние канцерогены определяют частоту мутаций. Мутации влияют на развитие рака легких и его чувствительность к противоопухолевым препаратам. РЛ связан с возрастом и имеет многофакторный характер развития за счет генетических и эпигенетических изменений, что определяет пейзаж проявления соматических мутаций [5]. Возникновение соматических мутаций в гене EGFR при аденокарциноме легкого также связано с территориальными особенностями и особенностями действия канцерогенных факторов [6].

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера за период 2016–2019 гг. исследовались образцы опухолевых тканей пациентов с установленным диагнозом аденокарциномы легкого. Всего было протестировано 1135 образцов. Мутация EGFR была обнаружена в 195 (17,2 %) случаев. В результате анализа различных мутаций в гене EGFR ex19del был выявлен у 97 пациентов (49,7 %), L858R у 83 (42,6 %), L861Q у 3 (1,5 %), G719X у 4 (2,1 %), ex20ins в 1 (0,5 %). Мутация S768I выявлена в 2 случаях (1,03 %). И в обоих случаях вместе с мутацией L858R. Также еще 3 пациента показали комбинацию ex19del + T790M, L858R + G719X и L858R + L861Q мутаций. Среди пациентов, никогда не получавших лечения, 2 (1,03 %) показали мутацию T790M [5].

Семейный рак легкого более сложен, чем другие семейные виды рака, и может быть вызван общими факторами окружающей среды или общими генетическими факторами среди членов семьи [7]. Исследователи из Японии недавно проанализировали показатель 9 членов большой семьи (20 членов), страдающих аутосомно-доминантной аденокарциномой легкого. Полное секвенирование экзона двух пораженных и двух здоровых людей из одной семьи выявило новую мутацию зародышевой линии (G660D) в трансмембранном домене гена HER2, расположенном в хромосоме 17 и экзоне 17.

Кроме того, они секвенировали экзон 17 HER2 гена спорадического рака легких. Мутация зародышевой линии HER2 G660D не была обнаружена путем секвенирования, хотя была идентифицирована другая новая мутация, V659E, у пациента с аденокарциномой. В исследовании сделан вывод о том, что новая мутация HER2 потенциально онкогенная, вызывая наследственную и спорадическую аденокарциному легких [8].

В семьях европейской популяции, страдающих немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), были выявлены факты передачи по зародышевой линии варианта EGFR, а именно EGFR T790M. В исследованиях вариант EGFR T790M привел к незначительному изменению передачи сигналов EGFR и усилил эффект других активирующих мутаций в той же области [9]. Другое исследование показало, что 5 из 10 случаев НМРЛ несли вариант EGFR T790M. Из этих пяти случаев только два имели семейный анамнез рака легких. Эта мутация была связана с семейной аденокарциномой легких [10].

Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников всегда рассматривается как возможность раннего выявления наличия генетических мутаций у здорового пациента, как женщины, так и мужчины. Самая частая мутация, выявляемая у таких пациентов, — мутация в генах BRCA1/2. Мутации в обоих генах заметно увеличивают индивидуальный риск возникновения опухолей молочной железы и яичника, в некоторой степени влияют на предрасположенность к раку желудка [11].

В исследовании, проведенном на базе Республиканского клинического онкологического диспансера, приняли участие 174 пациентки с раком молочной железы и раком яичников. В группе исследования у 83 больных выявлены мутации. С наибольшей частотой (49,4 %) в обследуемых группах встречается мутация в гене BRCA1 — 30 пробандов, BRCA2 — 11. Выявлено 164 кровных родственников пробандов, которые остаются потенциальными носителями патогенных мутаций. На начальном этапе исследования у 10 родственников 3 пациентов были выявлены патогенные мутации, так что эти люди являются носителями мутаций 4153delA и 5382insC в гене BRCA1, мутации 6174delT в гене BRCA2 [12].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) связан с повышенным риском мутаций гена BRCA1/2 [13]. ТНПМЖ занимает особую позицию ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска метастазирования, определения запущенных стадий при постановке диагноза, неблагоприятных прогнозов болезни и ограниченных лечебных опций. Пациентки с ТНПМЖ являются частыми носителями мутаций BRCA1/2, и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в BRCA1/2-мутированных опухолях, наличие информации о такой наследственной патологии имеет важное клиническое значение. Наличие мутаций BRCA1/2 ассоциируется с большим количеством CD3⁺ и CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов

по сравнению с гомологично-репаративными интактными опухолями [14].

Наследственный рак яичников имеет отличные от спорадического рака яичников клинико-патологические особенности. Кумулятивный риск рака яичников в течение жизни составляет от 40 до 50 % для носителей мутации BRCA1 и от 20 до 30 % для носителей мутации BRCA2. Большинство случаев рака яичников, связанных с зародышевой линией BRCA-мутации, диагностируются в более молодом возрасте и представляют собой серозные аденокарциномы [15]. Анализ генеалогической информации помогает предположить наследственный характер. Так, при сборе данных и оценке результатов исследования на базе РКОД г. Уфы за 2016–2018 гг. среди пациенток с РМЖ у родственников пробандов были выявлены следующие злокачественные новообразования: РМЖ, РЯ, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак тела матки, лимфобластомы, рак пищевода и саркомы. В результате молекулярно-генетического исследования методом NGS у 20 % (10 пациентов) больных РМЖ были обнаружены мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Анализ возраста манифестации рака показал, что в группе пациентов с высокопенетрантной мутацией возраст составил $42,69 \pm 7,77$ г. В группе пациенток без выявленных патогенных мутаций возраст составил $52,8 \pm 8,25$ г. Результаты исследования показывают, что при наличии высоко пенетрантных мутаций возраст манифестации рака молочной железы значительно раньше, чем в общей популяции [16].

Немаловажным онкогенетическим предиктором при раке молочной железы является мутация гена PIK3CA. PIK3CA мутация — одна из самых частых при РМЖ. Ее встречаемость колеблется от 16,4 до 45,0 %. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3 сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза. Определение PIK3CA перед началом гормонотерапии эстроген/прогестерон-позитивных опухолей молочной железы непосредственно влияет на эффективность лечения и общую выживаемость [17].

Примерно у 15–20 % мужчин с раком груди в любом возрасте будет мутация гена BRCA [18]. Мужчины также имеют повышенный риск агрессивного рака простаты. Наличие у близких родственников рака молочной железы и/или яичников, рака предстательной железы существенно увеличивает шансы определения у пробанда герминативной мутации в генах BRCA1 и BRCA2. При выявлении соответствующей мутации есть возможность организовывать проведение комплекса мероприятий для профилактики и ранней диагностики развития злокачественных новообразований [19]. Также родственники пациентов с пенетрантными мутациями в генах ATM, CHEK2, PALB2, RAD50, MSH2, MSH6 подвержены повышенному риску развития рака простаты [20]. При выявлении герминативной мутации в генах BRCA 1/2 необходимо составить генеалогическое древо

для выявления потенциальных носителей, провести консультацию генетиком пробандов и своевременную профилактику [21].

Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта

Приблизительно 5–10 % аденокарцином поджелудочной железы является семейным. Гены, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы: BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PRSS1, STK11 и гены синдрома Линча [22]. Наиболее частыми синдромами наследственной предрасположенности к опухолевым заболеваниям с повышенным риском развития протокового рака поджелудочной железы являются синдром наследственного рака груди и яичников, семейная меланома, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца — Егерса и синдром Ли — Фраумени.

Синдром наследственного непولیпозного рака толстой кишки (синдром Линча) вызывается мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК (DNA mismatch repair, MMR) — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и EPCAM. Синдром Линча ассоциирован преимущественно с карциномами толстой кишки и эндометрия [23]. Основным предиктивным фактором канцерогенеза является наличие микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках. Он представляет собой наиболее частую причину наследственного колоректального рака. Другие риски рака включают рак эндометрия, яичников, желудка, уротелиальный рак, рак кожи, опухоли мозга [24]. У носителей мутации PMS2 совокупный риск развития колоректального рака в возрасте 70 лет составляет от 11 до 20 %, вероятность развития рака эндометрия — от 12 до 15 % [25]. Мутации гена MMR у здорового человека являются предиктором KPP в 35–55 % и в 10–45 % рака эндометрия.

Синдром семейного аденоматозного полипоза — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сотнями и тысячами аденом по всей толстой кишке, полипами дна желудка и двенадцатиперстной кишки. У людей с САП риск развития колоректальной карциномы к четвертому десятилетию жизни составляет около 100 % [26]. Синдром САП вызывается мутациями в гене APC. APC — это ген-супрессор опухоли, который играет центральную роль в сигнальном пути Wnt [27]. Сигнальный путь Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей. Соматические мутации в APC также являются ключевым молекулярным событием при спорадическом колоректальном раке, присутствующем примерно у 80 % пациентов.

Синдром Пейтца — Егерса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в гене STK11 (серин/треонинкиназа 11)/LKB1. Заболевание характеризуется пигментацией слизистой оболочки, обычно слизистой оболочки рта, и вокруг губ, и патогномичными кишечными гамартоматозными полипами [28]. Совокупный риск рака поджелудочной железы

в течение жизни для пациентов с синдромом Пейтца — Егерса составлял 11 %. Известно, что у пациентов с СПЕ могут развиваться рак молочной железы, опухоли семенного канатика, рак шейки матки и феминизирующие опухоли яичек из клеток Сертоли у мальчиков препубертатного возраста. Хотя рак редко встречается в возрасте до 30 лет, риск развития злокачественных новообразований становится важным в более поздние годы [29].

Синдром Ли — Фраумени (СЛФ) вызывается мутациями зародышевой линии в гене TP53 [30]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это состояние характеризуется предрасположенностью к развитию широкого спектра злокачественных опухолевых заболеваний у детей и взрослых. Известно, что около 50 % людей с синдромом Ли — Фраумени заболевают раком к 30 годам [31]. Основными видами опухолевых заболеваний, связанными с этим синдромом, являются рак молочной железы, саркомы, опухоли головного мозга, карциномы коры надпочечников и гемобластозы [32].

Наблюдалось, что риск развития мягкотканной саркомы и опухолей мозга наиболее высок в детстве, тогда как риск развития остеосаркомы был самым высоким в подростковом возрасте, а риск РМЖ у женщин значительно повышался примерно в возрасте 20 лет и сохранялся в более зрелом возрасте [33]. Вероятность развития первично-множественного метакронного рака увеличивается с возрастом на момент постановки первого диагноза, и некоторые вторичные злокачественные новообразования были связаны с предыдущей лучевой терапией. В исследовании, проводимое Национальным институтом рака, было включено 107 семей с мутациями зародышевой линии TP53. Из 1269 членов семьи родословной 296 были TP53+. Среди носителей мутации было зарегистрировано 403 диагноза злокачественного новообразования, 211 из которых были первичными раками. Среди 286 человек с TP53+ у 193 исследуемых родственников было диагностировано как минимум одно злокачественное новообразование. Ежегодный риск развития первого рака был различным для мужчин и женщин, даже после исключения диагнозов рака РМЖ и простаты. Для женщин опасность возрастала на протяжении всей жизни, тогда как для мужчин она была выше в возрасте до 10 лет, оставалась низкой в возрасте от 10 до 30 лет, а затем увеличивалась с 30 до 60 лет. Опухоли головного мозга, остеосаркома, мягкотканная саркома были наиболее частыми диагнозами среди детей, тогда как РМЖ и мягкотканная саркома были более распространенными диагнозами среди взрослых [34].

Установлено, что мультигенное панельное тестирование пациентов с РМЖ без признаков СЛФ выявляет носителей патогенного варианта TP53 с частотой, сопоставимой с частотой определения других генов, predisposing к раку молочной железы, не связанных с BRCA1/2. Необходимо принимать во внимание пенетрантность и риски развития рака, связанные с патогенетической изменчивостью TP53 у пациентов СЛФ и рассматривать возможность мозаицизма или соматически приобретенной мутации гена 35].

Наследственная предрасположенность, которая передается из поколения в поколение, является причиной 10–15 % случаев рака. РМЖ, РКР, мочевого пузыря и РЯ обычно связан с наследственной предрасположенностью [36].

Синдром множественной эндокринной неоплазии. Множественная эндокринная неоплазия-1 (МЭН-1) наследуется как аутосомно-доминантное заболевание. Она имеет распространенность 2–3 на 100 000. Ген MEN-1 является геном-супрессором опухоли, который кодирует ядерный белок менин. Менин взаимодействует с большим количеством белков, многие из которых играют важную роль в регуляции транскрипции, стабильности генома, делении клеток и контроле клеточного цикла [37]. У пациентов с МЭН-1 обычно развивается первичный гиперпаратиреоз как начальное проявление синдрома (90–100 %), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, аденомы гипофиза, опухоли надпочечников и аденомы щитовидной железы. У большинства пациентов (83 %) МЭН1 клинически проявляется после 21 года [38]. Генетический скрининг на МЭН-1 рекомендуется, когда у человека есть 2 или более опухолей, связанных с МЭН-1, множественные аномалии паращитовидных желез в возрасте до 30 лет, гастринома и гиперпаратиреоз (ГПТ), наличие в семейном анамнезе нефролитиаза или эндокринных опухолей, которые являются частью синдрома.

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа состоит из трех различных клинических подтипов: МЭН-2а, МЭН-2b и семейная медуллярная карцинома щитовидной железы (СМКЩЖ). МЭН-2 — редкий синдром, встречающийся в 1 случае на 200 000 живорождений. Каждый подтип представляет собой синдром аутосомно-доминантного семейного рака, связанный с мутацией зародышевой линии переменной пенетрантности в протоонкогене RET [39]. Поскольку у 50 % детей пораженного родителя будет МЭН-2, синдром возникает в каждом поколении семьи. Принципиальным признаком всех подтипов МЭН-2 является медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ), рак парафолликулярного кальцитонина, секретирующего С-клетки. МЭН-2а диагностируется клинически по возникновению двух или более специфических эндокринных опухолей (медуллярная карцинома щитовидной железы-МКЩЖ, феохромоцитомы или аденомы/гиперплазии паращитовидной железы) у одного человека или у близких родственников. СМКЩЖ диагностируется в семьях с четырьмя или более случаями МТС при отсутствии феохромоцитомы или аденомы/гиперплазии паращитовидной железы. МЭН-2b диагностируется клинически по наличию раннего МКЩЖ, невриноме слизистой оболочки губ и языка, а также мозговых волокон роговицы, характерных лиц с увеличенными губами и астенического марфаноидного телосложения [40].

RET — это протоонкоген, состоящий из 21 экзона, расположенного на хромосоме 10 (10q11.2), кодирующий трансмембранную рецепторную тирозинкиназу для нейротрофических факторов, происходящих из глиальных клеток, и связанных лигандов (артемин,

нейрурин, персефин). RET участвует в ряде клеточных сигнальных путей, а также в процессах, регулирующих дифференцировку кишечного эпителия, клеток-предшественников нервной системы, нервного гребня и клеток-предшественников почечного эпителия.

Между мутацией и болезнью имеется неизменная корреляция. Сегодня генетическое тестирование позволяет обнаружить почти 100 % носителей мутаций.

Ген RET — основной ген, вызывающий болезнь Гиршпрунга (БГ) [41]. Мутации в гене RET являются причиной 50 % семейных случаев БГ и 15–20 % спорадических случаев. Нарушение моторики, нарушение микробиоты и хроническое воспаление становятся пусковыми механизмами канцерогенеза толстой кишки [42]. Циркулирующие токсичные метаболиты из микробных клеток распространяются в другие части тела и тем самым способствуют развитию, возникновению или прогрессированию рака [43].

Гемобластозы. Развитие гематологических злокачественных новообразований обусловлено мутациями, которые могут быть соматическими или зародышевыми. Интерпретация патологии костного мозга также зависит от диагноза, поскольку многие из этих нарушений характеризуются исходной легкой дисплазией, которая может привести к ошибочному диагнозу миелодиспластического синдрома (МДС).

Группа из Сент-Джуда проанализировала данные секвенирования всего генома и всего экзона (whole exome sequencing-WES), а также целевую панель из 565 генов у 1120 пациентов с детским раком, чтобы исследовать частоту мутаций зародышевой линии в известных генах предрасположенности к раку. Мутации зародышевой линии были выявлены у 8,5 % пациентов, в том числе у 4,4 % пациентов с лейкемией, но удивительно, что только 23 % пациентов с выявленной мутацией имели семейный анамнез, свидетельствующий о предрасположенности к раку [44].

Онкологическую настороженность должны вызывать пациенты, в семейном анамнезе которых родственники первой или второй линии страдают злокачественными новообразованиями, особенно в молодом возрасте, цитопенией, необъяснимым макроцитозом, врожденными аномалиями или характерными особенностями, связанными с наследственными синдромами неоплазии.

Мутация может возникать *de novo* у пробанда или может быть результатом мозаицизма родительских гонад, в результате которого мутация приобретает в родительских половых клетках (ооцитах или сперматозоидах). Многие гены обладают переменной пенетрантностью, и поэтому фенотип может быть молчаливым или ослабленным. Фенотипическая экспрессия сильно варьирует среди пораженных людей даже в пределах одной семьи.

Всемирная организация здравоохранения включила мутации зародышевой линии в ANKRD26, CEBPA, DDX41, ELANE, ETV6, GATA2, HAX1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L и SRP72 как предрасполагающие к миелодиспластическим злокачественным новообразованиям [45, 46]. Также описана наследственная предрасположенность

к лимфоидным злокачественным новообразованиям, включая мутации *ETV6*, *PAX5* и *TP53* зародышевой линии [47–49].

Секвенирование по Сэнгеру для мутации в одном гене или последовательной серии генов является разумной стратегией, когда четкий клинический фенотип убедительно указывает на вероятный диагноз. Если мутация (и) была ранее идентифицирована у пробанда, тестирование дополнительных членов семьи для скрининга только на ранее идентифицированную мутацию является эффективным.

WES — мощный инструмент для оценки пациентов, у которых не были идентифицированы мутации в известных диагностических генах, и широта этого охвата может быть полезна, особенно когда традиционные целевые панели не идентифицировали причинный ген.

Заключение

Расширение знаний о генетических факторах развития злокачественных новообразований дает возможность не только персонифицировать лечение, но и разработать индивидуальную программу профилактики у здорового населения. Сбор семейного анамнеза, анализ медицинской документации, а также генетическое консультирование лиц, близкие родственники которых страдают семейными опухолевыми синдромами, позволяют более точно составить план ранней диагностики развития злокачественных новообразований. Выявление мутаций-драйверов и скрининг групп высокого риска на мутации зародышевой линии могут снизить уровень смертности среди онкологических больных. Например, программы интенсивного наблюдения обеспечивают раннюю диагностику, а профилактическое хирургическое вмешательство может снизить смертность от рака.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
- Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci*. 2018;5:76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076
- Cancer: Fact Sheet No 297. WHO [cited 2015 March 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- Lichtenstein P., Holm N.V., Verkaslo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohort of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343(2):78–85.
- Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Minniakhmetov I., Menshikov K., Musin S. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 5):S1220–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
- Sultanbaev A., Nasretidinov A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Musin Sh. Spectrum of mutations of epidermal growth factor genes in patients with lung cancer in the Republic of Bashkortostan. In: 46th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 6th International Cancer Conference. Seoul, 2020. P. 188.
- Hemminki K., Dong C., Vahtinen P. Cancer risks to spouses and offspring in the family-cancer database. *Genet Epidemiol*. 2001;20(2): 247–57. DOI: 10.1002/1098-2272(200102)20:2<247::AID-GEPI7>3.0.CO;2-U
- Yamamoto H., Higasa K., Sakaguchi M., Shien K., Soh J., Ichimura K., et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Can Inst*. 2014;106(1):djt3382014. DOI: 10.1093/jnci/djt338
- Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., GodinHeymann N., Sordella R., Mulloy R., et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet*. 2005;37(12):1315–6. DOI: 10.1038/ng1671
- Oxnard G.R., Miller V.A., Robson M.E., Azzoli C.G., Pao W., Ladanyi M., et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol*. 2012;7(6):1049–52. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318250ed9d
- Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология*. 2019;20(4):261–73. DOI: 10.31917/2004261
- Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Гордиев М.Г., Пушкарев А.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И. и др. Персонифицированный подход в ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований. Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». Санкт-Петербург, 2020. 111 с.
- Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Chen H., Litton J.K., Potter J., et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560
- Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А. и др. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):65–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005;36(8):861–70. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.06.006
- Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Насретдинов А.Ф., Пушкарев А.В., Пушкарев В.А., Меньшиков К.В. и др. Определение высокопентрантных мутаций у больных раком молочной железы. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020;(42-2):56–9.
- Липатов О.Н., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Опыт определения мутаций в гене PIK3CA у больных раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3 Suppl. 1). DOI: 10.18027/2224-5057
- Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382
- Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Миннихметов И.Р. Организация скрининга рака предстательной железы и носителей герминативных мутаций в генах BRCA1/2. Материалы XV международного конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2020. С. 52.
- Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21(Suppl 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
- Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Minniakhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1 / 2 genes. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21(Suppl 3):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
- Axilbund J.E., Wiley E.A. Genetic testing by cancer site: pancreas. *Cancer J*. 2012;18(4):350–4. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3182624694
- Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., Couch F.J., Riegert-Johnson D. Hereditary cancer syndromes—a primer on diagnosis and management, Part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1099–116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
- Carrera S., Sancho A., Azkona E., Azkuna J., Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:9. DOI: 10.1186/s13053-017-0069-6
- ten Broeke S.W., Brohet R.M., Tops C.M., van der Klift H.M., Velthuisen M.E., Bernstein I., et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):319–25. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8088

- 26 Waller A., Findeis S., Lee M.J. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):78–83. DOI: 10.1055/s-0036-1579760
- 27 Talseth-Palmer B.A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15(1):5. DOI: 10.1186/s13053-017-0065-x
- 28 Jelsig A.M., Qvist N., Brusgaard K., Nielsen C.B., Hansen T.P., Ousager L.B. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101. DOI: 10.1186/1750-1172-9-101
- 29 Tavusbay C., Acar T., Kar H., Atahan K., Kamer E. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer. *Turk J Surg.* 2018;34(2):162–4. DOI: 10.5152/turksurg.2017.3241
- 30 Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol.* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
- 31 Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
- 32 McBride K.A., Ballinger M.L., Killick E., Kirk J., Tattersall M.H., Eeles R.A., et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260–71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.41
- 33 Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M., Charbonnier C., Ferry P., Belotti M., et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
- 34 Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. DOI: 10.1002/cncr.30248
- 35 Fortuno C., James P., Spurdle A.B. Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1764–73. DOI: 10.1002/humu.23656
- 36 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
- 37 Norton J.A., Krampitz G., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
- 38 Goudet P., Dalac A., Le Bras M., Cardot-Bauters C., Niccoli P., Lévy-Bohbot N., et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
- 39 Norton J.A., Kinz P.L. Multiple endocrine neoplasias. In: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* LWW; 2015. P. 1227–34.
- 40 Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2. 1999 Sep 27 [updated 2019 Aug 15]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301434
- 41 Tomuschat C., Puri P. RET gene is a major risk factor for Hirschsprung's disease: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:701–10. DOI: 10.1007/s00383-015-3731-y
- 42 Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(4):226–34. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249
- 43 Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348:80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972
- 44 Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
- 45 University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
- 46 Poggi M., Canault M., Favier M., Turro E., Sautier P., Ghaloussi D., et al. Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica.* 2017;102(2):282–94. DOI: 10.3324/haematol.2016.147694
- 47 Melazzini F., Palombo E., Balduini A., De Rocco D., Marconi C., Noris P., et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(11):1333–42. DOI: 10.3324/haematol.2016.147496
- 48 Hyde R.K., Liu P.P. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–5. DOI: 10.1038/ng.2778
- 49 Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M., Naqvi K., Kadia T.M., Takahashi K., et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210

References

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. State of cancer care for population in Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- 2 Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci.* 2018;5:76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076
- 3 Cancer: Fact Sheet No 297. WHO [cited 2015 March 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- 4 Lichtenstein P., Holm N.V., Verksalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohort of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78–85.
- 5 Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Minniakhmetov I., Menshikov K., Musin S. I2P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 5):S1220–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
- 6 Sultanbaev A., Nasretidinov A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Musin S. Spectrum of mutations of epidermal growth factor genes in patients with lung cancer in the Republic of Bashkortostan. In: 46th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 6th International Cancer Conference. Seoul, 2020. P. 188.
- 7 Hemminki K., Dong C., Vaitinen P. Cancer risks to spouses and offspring in the family-cancer database. *Genet Epidemiol.* 2001;20(2): 247–57. DOI: 10.1002/1098-2272(200102)20:2<247::AID-GEPI7>3.0.CO;2-U
- 8 Yamamoto H., Higasa K., Sakaguchi M., Shien K., Soh J., Ichimura K., et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Can Inst.* 2014;106(1):djt3382014. DOI: 10.1093/jnci/djt338
- 9 Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., GodinHeymann N., Sordella R., Mulloy R., et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315–6. DOI: 10.1038/ng1671
- 10 Oxnard G.R., Miller V.A., Robson M.E., Azzoli C.G., Pao W., Ladanyi M., et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1049–52. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318250ed9d
- 11 Imyanitov E.N. The role of molecular genetic diagnosis in clinical oncology. *Practical oncology.* 2019;20(4):261–73 (In Russ.). DOI: 10.31917/2004261
- 12 Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Gordiev M.G., Pushkarev A.V., Musin S.I., Sultanbaeva N.I., et al. Personalized approach to early diagnosis and prevention of malignant neoplasms. Abstracts. VI St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2020”. Saint Petersburg; 2020. 111 p. (In Russ.).
- 13 Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Chen H., Litton J.K., Potter J., et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560
- 14 Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin S.I., Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2020;16(1):65–70 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
- 15 Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2005;36(8):861–70. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.06.006
- 16 Musin S.H., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Pushkarev A., Pushkarev V., Menshikov K., et al. Determination of high penetrant mutations in breast cancer patients. *Norweg J Develop Int Sci.* 2020;(42-2):56–9 (In Russ.).
- 17 Lipatov O.N., Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. Experience in detecting PIK3CA mutations in patients with breast cancer in the Republic of Bashkortostan. *Malignant tumors.* 2020;10(3 Suppl. 1) (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057
- 18 Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382
- 19 Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Sultanbaeva N.I., Musin S.I., Minniakhmetov I.R. Management of screening of prostate cancer and

- carriers with mutations of the BRCA1/2 genes. Proceedings of the XV International Congress of the Russian Society of Urologic oncologists. Moscow; 2020. P. 52 (In Russ.).
- 20 Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
 - 21 Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Minnikhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1 / 2 genes. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl 3):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
 - 22 Axilbund J.E., Wiley E.A. Genetic testing by cancer site: pancreas. *Cancer J.* 2012;18(4):350–4. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3182624694
 - 23 Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., Couch F.J., Riegert-Johnson D. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management, Part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(6):1099–116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
 - 24 Carrera S., Sancho A., Azkona E., Azkuna J., Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:9. DOI: 10.1186/s13053-017-0069-6
 - 25 ten Broeke S.W., Brohet R.M., Tops C.M., van der Klift H.M., Velthuisen M.E., Bernstein I., et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):319–25. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8088
 - 26 Waller A., Findeis S., Lee M.J. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):78–83. DOI: 10.1055/s-0036-1579760
 - 27 Talseth-Palmer B.A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15(1):5. DOI: 10.1186/s13053-017-0065-x
 - 28 Jelsig A.M., Qvist N., Brusgaard K., Nielsen C.B., Hansen T.P., Ousager L.B. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101. DOI: 10.1186/1750-1172-9-101
 - 29 Tavusbay C., Acar T., Kar H., Atahan K., Kamer E. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer. *Turk J Surg.* 2018;34(2):162–4. DOI: 10.5152/turksurg.2017.3241
 - 30 Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol.* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
 - 31 Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
 - 32 McBride K.A., Ballinger M.L., Killick E., Kirk J., Tattersall M.H., Eeles R.A., et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260–71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.41
 - 33 Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M., Charbonnier C., Ferry P., Belotti M., et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
 - 34 Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. DOI: 10.1002/cncr.30248
 - 35 Fortuno C., James P., Spurdle A.B. Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1764–73. DOI: 10.1002/humu.23656
 - 36 Zhang K., Zhou J., Zhu X., Luo M., Xu C., Yu J., et al. Germline mutations of PALB2 gene in a sequential series of Chinese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):865–73. DOI: 10.1007/s10549-017-4425-z
 - 37 Norton J.A., Krampitz G., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
 - 38 Goudet P., Dalac A., Le Bras M., Cardot-Bauters C., Niccoli P., Lévy-Bohbot N., et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
 - 39 Norton J.A., Kinz P.L. Multiple endocrine neoplasias. In: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* LWW; 2015. P. 1227–34.
 - 40 Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2. 1999 Sep 27 [updated 2019 Aug 15]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301434
 - 41 Tomuschat C., Puri P. RET gene is a major risk factor for Hirschsprung's disease: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:701–10. DOI: 10.1007/s00383-015-3731-y
 - 42 Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(4):226–34. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249
 - 43 Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348:80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972
 - 44 Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
 - 45 University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
 - 46 Poggi M., Canault M., Favier M., Turro E., Saultier P., Ghalloussi D., et al. Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica.* 2017;102(2):282–94. DOI: 10.3324/haematol.2016.147694
 - 47 Melazzini F., Palombo F., Balduini A., De Rocco D., Marconi C., Noris P., et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(11):1333–42. DOI: 10.3324/haematol.2016.147496
 - 48 Hyde R.K., Liu P.P. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–5. DOI: 10.1038/ng.2778
 - 49 Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M., Naqvi K., Kadia T.M., Takahashi K., et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210