

## ПАРАДИГМА ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП РИСКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ К ОРГАНИЗАЦИОННОЙ МОДЕЛИ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.А. Бодунова<sup>1\*</sup>, И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>, Н.Б. Найговзина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

## THE PARADIGM OF RISK STRATIFICATION IN HEREDITARY CANCER SYNDROMES: FROM GENETIC TESTING TO AN INTEGRATED MODEL OF CLINICAL SURVEILLANCE

N.A. Bodunova<sup>1\*</sup>, I.E. Khatkov<sup>1,2</sup>, N.B. Naygovzina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

\*E-mail: n.bodunova@mknc.ru

### Аннотация

По данным статистических исследований, глобальное бремя злокачественных новообразований (ЗНО) остается высоким. Существенную долю составляют наследственные опухолевые синдромы – до 20% случаев ЗНО; их своевременная диагностика открывает путь к раннему выявлению и профилактике заболевания. В статье представлен обзор подходов к формированию групп пациентов высокого генетического риска с учетом популяционных особенностей и клинико-семейных критериев. Показано, что риск-стратификация и персонализированное динамическое наблюдение (например, ранняя магнитно-резонансная (МР) визуализация при носительстве BRCA1/2, приоритет неионизирующих методик у носителей TP53) смещают выявляемость к ранним стадиям и снижают терапевтическую нагрузку. Рассмотрены этапы и инструменты программы наблюдения: каскадное тестирование в семье, создание регистров и разработка маршрутизации пациентов. Предложены практические шаги для масштабируемого развертывания онкогенетического сервиса на уровне учреждения и региона: централизованная интерпретация, регистровая отчетность, ИТ-интеграция (объединение различных информационных технологий), тарифное покрытие МР-методов и риск-стратифицированная эскалация/деэскалация наблюдения.

**Ключевые слова:** онкогенетика, BRCA1/2, TP53, скрининг, организация здравоохранения, наследственные опухолевые синдромы.

### Abstract

Epidemiological data shows that the global burden of cancer still remains high. Hereditary cancer syndromes (HCS) account for up to 20% of all cancer cases, and their early diagnosis represents a crucial opportunity for prevention and timely intervention. This article reviews current approaches to identifying and stratifying individuals at high genetic risk, considering population-specific patterns and clinical-family criteria. Risk stratification and personalized surveillance strategies – such as early MRI screening in BRCA1/2 carriers and prioritization of non-ionizing imaging modalities in TP53 carriers – shift detection toward earlier stages and reduce the overall therapeutic burden. The paper discusses key components of surveillance programs, including cascade testing within families, establishment of registries, and development of structured patient care pathways. Practical steps are proposed for scalable implementation of oncogenetic services at institutional and regional levels: centralized data interpretation, registry-based reporting, IT integration, reimbursement mechanisms for MRI-based modalities, and risk-adapted escalation or de-escalation of follow-up intensity.

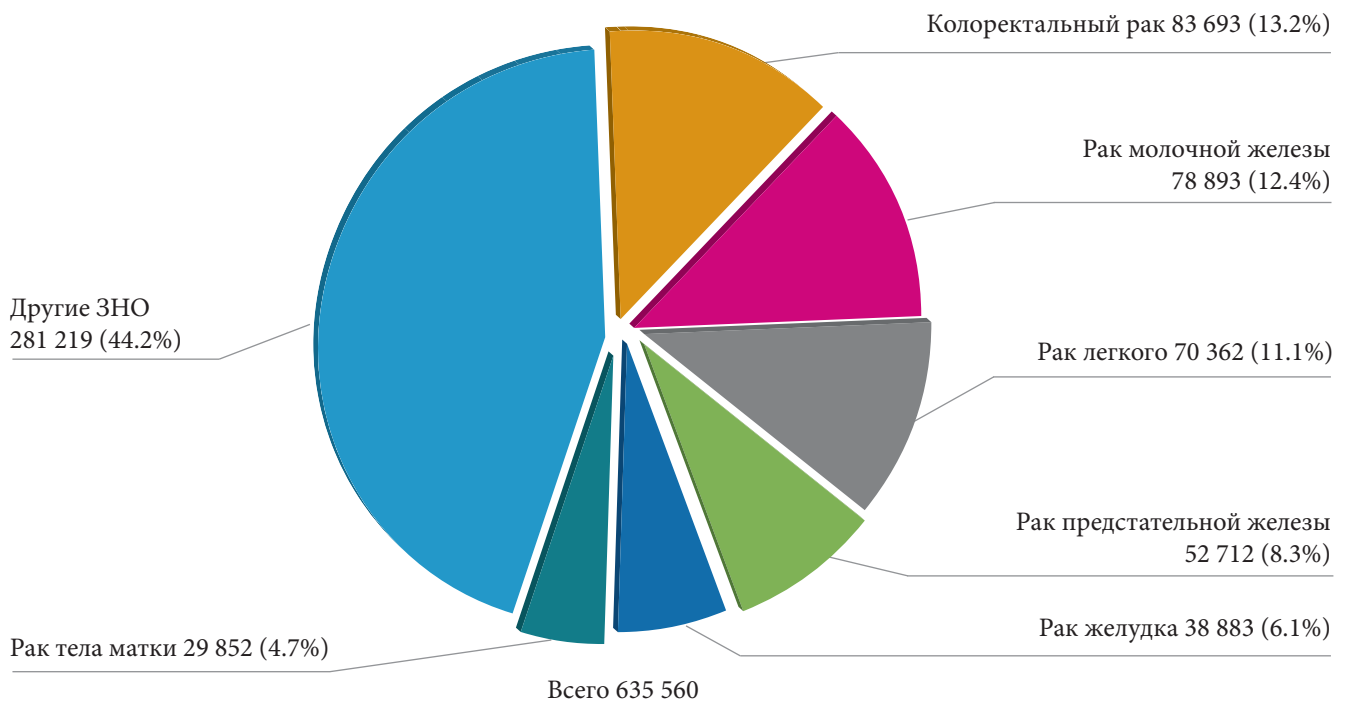
**Keywords:** oncogenetics, BRCA1/2, TP53, screening, healthcare organization, hereditary cancer syndromes.

**Ссылка для цитирования:** Бодунова Н.А., Хатьков И.Е., Найговзина Н.Б. Парадигма формирования групп риска при наследственных опухолевых синдромах: от генетической диагностики к организационной модели наблюдения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2026; 1: 88–93.

### Введение

За последние тридцать лет методы диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) значительно продвинулись вперед, а показатели выживаемости увеличились вдвое. Несмотря на это, по данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 18 млн новых случаев рака и 9.6 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. Примерно у каждого пятого мужчины или женщины в мире развивается в течение жизни, в то время как примерно



**Рис. 1. Заболеваемость ЗНО в Российской Федерации за 2022 г., по данным ВОЗ, независимо от пола и возраста в абсолютных значениях и по частоте**

каждый девятый мужчина и каждая двенадцатая женщина от него умирают. На основе существующих тенденций в увеличении численности населения и продолжительности жизни, ученые прогнозируют более 35 млн новых случаев рака в 2050 г., что на 77% больше, чем в 2022 г. [1].

К 2023 г. показатель заболеваемости ЗНО в России, по данным А.Д. Каприна с соавт. [2], значительно вырос и составил 461.1 на 100 тыс. населения. В Москве в 2023 г. количество впервые выявленных ЗНО составило 54 598 случаев, это 415.2 на 100 тыс. населения, а к 2024 г. показатель вырос до 416.9 на 100 тыс. населения (54 819 случаев впервые выявленных ЗНО). Если рассматривать структуру заболеваемости ЗНО в России, то ведущими в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости, за исключением рака кожи, являются: молочная железа (12.3%), трахея, бронхи, легкое (8.7%), предстательная железа (8.7%), ободочная кишка (7.1%), желудок (5.0%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4.9%), лимфатическая и кровеносная ткани (4.5%), тело матки (4.3%), почка (3.9%). Аналогичная статистика по Российской Федерации за 2022 г., по данным ВОЗ [3], представлена на рис. 1.

Несмотря на прогресс медицины и современные методы диагностики и лечения, включая химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство, показатель пятилетней выживаемости больных раком остается сравнительно низким, составляя около 50% в России против примерно 65% в Европе и США.

### Формирование групп высокого генетического риска и их наблюдение

Основываясь на представлениях о генетических факторах, была выделена группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение предрасположенности к тому или иному виду рака, – наследственные опухолевые синдромы (НОС) [4]. Носители

мутаций, ассоциированных с НОС, подвержены высокому риску развития опухолей в детском и молодом возрасте, а также синхронных и метасинхронных множественных опухолей. Вероятность наследования НОС легла в основу программ наблюдения здоровых носителей патогенных генетических вариантов, направленных на раннюю диагностику ЗНО [5].

Самым часто встречающимся наследственным опухолевым синдромом в популяции считается синдром Линча, который ассоциирован с повышенным риском возникновения ЗНО толстой кишки и эндометрия. Синдром Линча встречается в среднем 1 : 250 человек и обусловлен мутациями в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM. Наследственные опухолевые синдромы, распространенность в популяции и клинические проявления представлены в табл. 1.

Второе место по распространенности занимает наследственный рак молочной железы и яичников, встречаемость которого в популяции, по данным разных авторов, от 1 : 300 до 1 : 800. Клинически этот синдром характеризуется повышенным риском развития рака молочной железы (причем часто с двусторонним поражением) раком яичников и поджелудочной железы, с ранним возрастом манифестации (до 50 лет) [7]. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 признаны одними из наиболее значимых факторов риска наследственного рака груди и яичников в мире. Исследования подтверждают, что частота этих мутаций варьирует в различных популяциях в зависимости от их этнического и географического происхождения. В целом, их вклад в развитие рака яичников оценивается от 5 до 50% случаев, при этом в определенных группах выделяются эффекты «основателя» (наследственно-зафиксированные мутации, характерные для отдельных популяций), обуславливающие относительную дешевизну и доступность их диагностики среди носителей из конкретных этнических групп. Разнообразие и распространенность мутаций в генах

Наследственные опухолевые синдромы, распространенность в популяции и клинические проявления

Синдром	Частота синдрома	Клинические проявления	Ген
Синдром Линча (семейный неполипозный рак толстой кишки) / рак поджелудочной железы, яичников	~1 : 250 – 1000 [6]	Повышенный риск возникновения ЗНО толстой кишки, эндометрия, с ранним возрастом манифестации. Возможны кожные проявления в виде атером, фибром	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EPCAM
Наследственный рак молочной железы и яичников / рак поджелудочной железы	~1 : 300–800 (исключая евреев Ашкенази, где частота достигает 1 : 40) [7]	Повышенный риск рака молочной железы, яичников и поджелудочной железы, с ранним возрастом манифестации. Часто двустороннее или множественное поражение	BRCA1 BRCA2
Семейный аденоматозный полипоз / дифференцированный рак щитовидной железы (часто папиллярный); рак поджелудочной железы	~1 : 5000 – 18 000 [8]	Высокий риск развития сотен полипов толстой кишки с неизбежной малигнизацией; повышенный риск рака поджелудочной железы	APC
Синдром PTEN-гамартом / дифференцированный рак щитовидной железы (особенно фолликулярный); многоузловой зоб	Предположительно 1 : 9000 – 13 000 (1 : 200 000 по старым оценкам) [9]	Повышенный риск рака щитовидной железы (чаще фолликулярного) на фоне множественных доброкачественных опухолей (гамартом) кожи и слизистых	PTEN
Синдром Ли-Фраумени / аденокортикальная карцинома; дифференцированный рак щитовидной железы	1 : 5000 – 20 000 [10]	Крайне высокий риск множественных злокачественных опухолей в молодом возрасте, включая саркомы, рак молочной железы, лейкозы и аденокортикальный рак	TP53
MUTYH-ассоциированный колоректальный рак / MUTYH-ассоциированный полипоз / рак яичников	~1 : 24 160 [11]	Повышенный риск множественных аденом толстой кишки и колоректального рака, с ранним началом (около 45–55 лет); умеренный риск рака яичников	MUTYH
Синдром Пейтца – Егерса / рак поджелудочной железы; стромальные опухоли яичников; рак яичек (крупноклеточная кальцифицирующая опухоль клеток Сертоли)	~1 : 50 000 – 200 000 [12]	Высокий риск рака поджелудочной железы и специфических опухолей половых желез (яичников, яичек); характерные пигментные пятна на слизистых. Манифестация в молодом возрасте (до 30 лет)	STK11
Наследственный диффузный рак желудка / карцинома вилочковой железы; рак яичников	~5–10 : 100 000 [13]	Резко повышенный риск рака желудка (диффузного типа) с очень ранним началом часто до 40 лет); повышенный риск рака молочной железы (долькового типа)	CDH1
Синдром ювенильного полипоза / рак поджелудочной железы	~1 : 100 000 – 160 000 [14]	Повышенный риск рака ЖКТ (желудка, толстой кишки, поджелудочной железы). Манифестация в детском или подростковом возрасте	BMPRI1 SMAD4
Наследственная меланома / рак поджелудочной железы	Не оценена [15, 16]	Резко повышенный риск меланомы и рака поджелудочной железы. Манифестация меланомы часто в молодом возрасте (до 40–50 лет)	CDKN2A CDK4

BRCA1 и BRCA2 свидетельствуют о сложной генетической динамике по всему миру. Среди исследованных популяций наибольшая концентрация носителей мутаций обнаруживается в популяции ашкеназских евреев, где три мутации (185delAG, 5382insC для BRCA1 и 6174delT для BRCA2) имеют статус основных и встречаются с высокой частотой (60% для яичникового и 30% для раннего рака груди в определенных когортах) [17]. В других этнических группах также наблюдаются эпидемиологические особенности, например, высокие показатели мутации BRCA2 999del5 в Исландии – 8.5% среди пациенток с раком молочной железы и 7.9% среди пациенток с раком яичников [18] и специфические паттерны в популяциях стран Северной Европы, таких как Норвегия и Финляндия. В Норвегии носителями двух founder-мутаций BRCA1 являются 2.9% больных эпителиальным раком яичников [19], а в Финляндии BRCA-мутации выявлены у 5.6% (13/233) пациенток из неселективной клинической когорты с раком яичников [20].

В азиатских странах, таких как Япония и Южная Корея, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 встречаются реже, однако также играют ключевую роль в патогенезе наследственного рака. В Японии мутации BRCA1 обнаружены у 5.3% (4/76) пациенток с раком яичников [21], а в Южной Корее среди больных раком молочной железы высокого клинического риска герминальные мутации BRCA1/2 выявляются у 11.3% (40/354) [22].

Между тем исследования в странах с менее выраженными объединяющими историческими процессами, таких как Турция, показали более высокий уровень гетерогенности: у 14.9% пациенток из неселективной клинической когорты с раком яичников и у 26.7% семейных случаев выявлены мутации BRCA1/2 [23], что может быть связано с разнообразным вкладом миграций и этнического смешения.

Для народов Северной Европы наблюдается значительная консолидация определенных мутаций, вероятно, из-за эффекта основателя и относительной изоляции популя-

ций в историческом контексте. В Польше мутация BRCA1 5382insC формирует до 3% всех случаев рака молочной железы [24], а в странах Балтии, Беларуси и России является наиболее частым вариантом, тогда как в южных регионах Швеции носителями патологических мутаций BRCA1/2 являются 8% (13/161) пациенток с раком яичников [25]. С мутациями BRCA1 5382insC и BRCA1 4153delA в Польше связаны примерно 9% случаев рака груди и 16% рака яичников, что делает их одними из ключевых мишеней генетического тестирования в регионе [26]. В Китае частота мутаций BRCA1 и BRCA2 также широко различается и составляет от 5 до 10% в зависимости от географического положения и этнического состава. Результаты исследований, проведенных с использованием секвенирования следующего поколения, показывают, что в определенных группах, особенно среди высокорисковых пациентов, частота может достигать 20% [27]. Эта информация подтверждает важность ранней диагностики и снижения заболеваемости с использованием генетического консультирования и тестирования.

Генетические исследования, посвященные русским, украинцам и полякам, показали схожий спектр мутаций BRCA1, что отражает общий языковой и культурный фон региона [28].

Частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в странах BRICS подчеркивает важность индивидуализированного подхода и разработки стратегий раннего выявления для высокорисковых групп. Поскольку генетические мутации могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности и географического положения, необходимо учитывать эти факторы при осуществлении программ генетического тестирования и скрининга. С учетом высоких рисков, связанных с мутациями этих генов, важно развивать тестирование и генетическое консультирование, что может значительно улучшить результаты лечения и снизить заболеваемость раком молочной железы и яичников.

В России исследование частоты мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 проводилось разными группами ученых. Согласно результатам, представленным А.П. Соколенко с соавт. [28], частота обнаружения мутаций среди пациентов с раком молочной железы составила 4.7%, тогда как для пациентов с раком яичников этот показатель равен 9.9%. Следует отметить, что среди женщин, у которых диагностированы как рак молочной железы, так и рак яичников (первично-множественная опухоль), частота мутаций возрастает до 25.4%. Генетические исследования в России подтверждают высокий уровень распространенности мутации BRCA1 5382insC, которая является наиболее частотной среди российских пациентов с раком яичников. Согласно данным анализа результатов генетического тестирования 354 женщин из двух различных регионов России (Северо-Запад – Санкт-Петербург и Юг – Краснодар), частота мутации BRCA1 5382insC составила 9.7% в Санкт-Петербурге и 17.2% в Краснодаре. Кроме того, BRCA1 185delAG была выявлена у 1% женщин Санкт-Петербурга и в 1.6% случаев на юге России. Другие мутации (BRCA1 4153delA и BRCA2 6174delT) встречаются реже, что указывает на их ограниченное клиническое значение. Однако эта картина может дополняться мутациями в других генах, таких как CHEK2 и NBS1, хотя их вклад в развитие рака яичников остается не до конца изученным и может быть обусловлен отдельными случаями. Например, комбинированное

носительство BRCA1 5382insC и NBS1 657del5 выявлено лишь у одного пациента на юге страны. Таким образом, согласно результатам ранее проведенных исследований, данные о частоте распространенности патогенных вариантов в генах BRCA1 и BRCA2 в российской популяции разнятся [29].

Успешное лечение ЗНО во многом зависит от стадии выявления заболевания, следовательно, одна из главных задач онкологической службы – обеспечить своевременную диагностику. С этой целью в развитых странах организовывают программы скрининга, в том числе с привлечением методов молекулярной генетики [30]. Знания о наследственной причине заболевания помогают не только осуществлять прецизионное лечение онкологических больных и своевременно отслеживать появление второй опухоли, но и формировать группу высокого риска среди здоровых родственников [31].

В настоящее время разработан ряд российских и зарубежных клинических рекомендаций по наблюдению за здоровыми носителями мутаций. Однако нет единой точки зрения о частоте, объеме наблюдения и возрасте начала профилактического обследования. В российских рекомендациях стратификация ведется по конкретному гену (например, BRCA1/BRCA2, TP53, PALB2), возрасту, семейному анамнезу и клинико-патологическим признакам, что приводит к вариативным «дорожным картам» наблюдения (комбинации магнитно-резонансной томографии (МРТ) / маммографии / ультразвукового контроля с адаптацией периодичности и стартового возраста). Предусмотрена эскалация/деэскалация мониторинга при изменении клинических данных и акцент на обязательное генетическое консультирование [32]. Зарубежные рекомендации, напротив, унифицированы: фиксированные пороги начала МРТ у молодых носительниц, стандартизированная периодичность исследований и четкие условия перехода к инвазивной диагностике. При этом в обеих системах прослеживается консенсус по ключевым позициям: при TP53 – предпочтение неионизирующих методов; для BRCA1 и BRCA2 – приоритет ранней МР-визуализации с последующим добавлением маммографии; обязательность до- и посттестового консультирования [33–35]. Эти различия подчеркивают необходимость разработки междисциплинарной модели, используемой как для индивидуального назначения обследования, так и для разработки критериев для эскалации/деэскалации наблюдения.

Несмотря на разнообразие данных, в протоколах наблюдения носителей мутаций прослеживаются общие черты: ранний старт неионизирующих методов у молодых носительниц мутаций в генах BRCA1/2 (ежегодная МРТ с добавлением маммографии по достижении порогового возраста), приоритет МР-протоколов / эндосонографии для панкреатического риска, ограничение ионизирующих исследований при TP53, фиксированные интервалы (обычно 12 месяцев) с возможностью эскалации до 3–6 месяцев пристораживающих находках. В то же время заметна гетерогенность критериев включения (состав панелей, возрастные пороги), частоты визитов и длительности наблюдения, а также различия в централизации чтения изображений и объеме генетического консультирования. Поэтому «большая представленность» программ в США не тождественна большей доказательности: сопоставимость исходов ограничена дизайном и метриками. Для транс-

ляции в российскую практику ключевыми являются централизованная интерпретация, регистровая отчетность, ИТ-интеграция, тарифное покрытие МР-методов и риск-стратифицированная эскалация/деэскалация наблюдения.

Эффективностью программ динамического наблюдения здоровых носителей патогенных вариантов считается увеличение выявляемости ЗНО на I–II стадиях, увеличение доли резектабельных форм и, как следствие, улучшение прогнозов и показателей общей выживаемости в когортах с достаточной длительностью наблюдения. Наиболее выраженный эффект демонстрирует применение высокочувствительных неионизирующих методик (ежегодная МРТ молочных желез у молодых носительниц высоко-рисковых мутаций; МР-панкреатобилиарные протоколы и/или эндосонография для групп повышенного риска рака поджелудочной железы) при условии централизованной интерпретации и высокой приверженности к обследованиям [36]. Межстрановые различия в интенсивности скрининга, критериях включения (панель генов, возраст) и целевых конечных точек затрудняют сравнение, однако конвергентность результатов (большее выявление ранних форм, сокращение времени до начала лечения, меньшая инвазивность процедур) носит устойчивый характер. Для достижения большей эффективности необходимы унификация метрик (включая специфическую смертность), экономическая оценка и междисциплинарная координация, обеспечивающие масштабируемость моделей на национальном уровне.

### Заключение

Среди основных факторов, влияющих на развитие раковых заболеваний, выделяются генетическая предрасположенность, образ жизни, питание, физическая активность и экологическое окружение.

В плане направленности современных подходов на профилактику важными шагами являются диагностика предраковых состояний и определение групп высокого онкологического риска среди здорового населения, что стало возможным благодаря генетическому тестированию. Программы динамического наблюдения здоровых носителей патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, опубликованы в разных странах, но до сих пор нет единого мнения по поводу их эффективности.

В совокупности приведенные данные и международные ориентиры обосновывают актуальность разработки междисциплинарной модели персонализированного подхода в России как ключевого шага к практической реализации 4П-медицины (персонализация, предикция, превентивность и партисипативность) и снижению бремени онкологических заболеваний при сохранении баланса пользы и рисков в популяционном масштабе.

### Литература

1. Bray F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – V. 74. – No 3. – P. 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России. – 2024. – 276 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A.D. Kaprin et al. – M.: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2024. – 276 p. In Russian].
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN (Global Cancer Observatory). [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr>.
4. Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах // *Практическая онкология*. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 101–103. [Imyanitov E.N. General concepts of hereditary tumor syndromes // *Prakticheskaya Onkologiya (Practical Oncology)*. – 2014. – V. 15. – No 3. – P. 101–103. In Russian].
5. Баранова Е.Е. и др. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – Т. 66. – № 4. – С. 23–34. [Baranova E.E. et al. Hereditary tumor syndromes: the modern paradigm // *Problemy Endokrinologii (Problems of Endocrinology)*. – 2020. – V. 66. – No 4. – P. 23–34. In Russian]. DOI: 10.14341/probl202066423-34.
6. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis // *Breast Cancer*. – 2021. – V. 28. – P. 1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2.
7. Menon G. Familial adenomatous polyposis // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. Обновлено 5 мая 2024 г. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>.
8. White S.L. et al. Population prevalence of the major thyroid cancer-associated syndromes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgaf236.
9. Hosseini M.S. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome // *Discover Oncology*. – 2024. – V. 15. – P. 561. DOI: 10.1007/s12672-024-01435-w.
10. Park J.E. et al. Carrier Frequency and Incidence of MUTYH-Associated Polyposis Based on Database Analysis in East Asians and Koreans // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2025. – V. 45. – P. 77–84. DOI: 10.3343/alm.2024.0242.
11. Савельева Т.А. и др. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца – Егерса в российской популяции // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 2. – С. 145–151. [Savel'eva T.A. et al. Course and clinical manifestations of Peutz – Jeghers syndrome in the Russian population // *Terapevticheskiy Arkhiv (Therapeutic Archive)*. – 2023. – V. 95. – No 2. – P. 145–151. In Russian]. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202059.
12. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines // *The Lancet Oncology*. – 2020. – V. 21. – No 8. – P. e386–e397. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30219-9.
13. Dal Buono A. et al. Juvenile polyposis syndrome: An overview // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2022. – V. 58. – P. 101799. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101799.

14. Jacobs M.F. et al. CDKN2A Cancer Predisposition. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993–2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK616232/>.
15. Aoude L.G. et al. Prevalence of germline BAP1, CDKN2A, and CDK4 mutations in an Australian population-based sample of cutaneous melanoma cases // *Twin Research and Human Genetics*. – 2015. – V. 18. – No 2. – P. 126–133. DOI: 10.1017/thg.2015.12.
16. Beller U. et al. High frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients, regardless of family history // *Gynecologic Oncology*. – 1997. – V. 67. – P. 123–126. DOI: 10.1006/gyno.1997.4844.
17. Johannesdottir G. et al. High prevalence of the 999del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients // *Cancer Research*. – 1996. – V. 56. – No 16. – P. 3663–3665.
18. Dørum A. et al. A BRCA1 founder mutation, identified with haplotype analysis, allowing genotype/phenotype determination and predictive testing // *European Journal of Cancer*. – 1997. – V. 33. – No 14. – P. 2390–2392. DOI: 10.1016/S0959-8049(97)00328-6.
19. Sarantaus L. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients // *European Journal of Human Genetics*. – 2001. – V. 9. – P. 424–430. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200652.
20. Matsushima M. et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germline mutations, but no evidence of somatic mutation // *Human Molecular Genetics*. – 1995. – V. 4. – No 10. – P. 1953–1956. DOI: 10.1093/hmg/4.10.1953.
21. Ahn S.H. et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations // *Cancer Letters*. – 2007. – V. 245. – No 1–2. – P. 90–95. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.12.031.
22. Yazici H. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish familial and non-familial ovarian cancer patients: a high incidence of mutations in non-familial cases // *Human Mutation*. – 2002. – V. 20. – No 1. – P. 28–34. DOI: 10.1002/humu.10090.
23. Górski B. et al. Breast cancer predisposing alleles in Poland // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2005. – V. 92. – No 1. – P. 19–24. DOI: 10.1007/s10549-005-1409-1.
24. Malander S. et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden // *European Journal of Cancer*. – 2004. – V. 40. – No 3. – P. 422–428. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.09.016.
25. Brozek I. et al. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population // *Journal of Applied Genetics*. – 2011. – V. 52. – No 3. – P. 325–330.
26. Li A. et al. BRCA germline mutations in an unselected nationwide cohort of Chinese patients with ovarian cancer and healthy controls // *Gynecologic Oncology*. – 2018. – V. 151. – No 1. – P. 145–152. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.024.
27. Sokolenko A.P. et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Familial Cancer*. – 2007. – V. 6. – No 3. – P. 281–286. DOI: 10.1007/s10689-007-9120-5.
28. Susptsin E.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. – 2009. – V. 7. – No 1. – P. 5. DOI: 10.1186/1897-4287-7-5.
29. National Cancer Institute. Precision medicine // *NCI Dictionary of Cancer Terms*. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.
30. Липатов О.Н. и др. Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. – 2020. – № 4. – С. 330–338. [Lipatov O.N. et al. The role of genetic mutations in the prevention of malignant neoplasms in the healthy population (literature review) // *Creative Surgery and Oncology*. – 2020. – No 4. – P. 330–338. In Russian]. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338.
31. Petrucelli N. et al. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer // *GeneReviews® / University of Washington, Seattle*. – 1993. PMID: 20301425. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>.
32. Хатьков И.Е. и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов – лиц с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний: методические рекомендации. – М.: ООО «Эвоген»; ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ». – 2022. – 27 с. [Khatkov I.E. et al. Recommendations for medical support of patients – individuals with verified (confirmed) hereditary tumor syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of oncological diseases: methodological recommendations. – Moscow: Evogen LLC; State Budgetary Healthcare Institution “A.S. Loginov Moscow Cancer Research Center, Department of Health of the City of Moscow”. – 2022. – 27 p. In Russian].
33. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2026. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545>.
34. Sessa C. et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline // *Annals of Oncology*. – 2023. – V. 34. – No 1. – P. 33–47. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.004.
35. Hampel H. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment // *Genetics in Medicine*. – 2015. – V. 17. – No 1. – P. 70–87. DOI: 10.1038/gim.2014.147.
36. Lubinski J. et al. MRI surveillance and breast cancer mortality in women with BRCA1 and BRCA2 sequence variations // *JAMA Oncology*. – 2024. – V. 10. – No 4. – P. 493–499. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.6944.