

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>



Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы

А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2*}, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов¹, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹

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

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

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

В статье рассмотрены предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Причинами первично-множественных злокачественных новообразований часто являются наличие генетической предрасположенности и семейные раковые синдромы, канцерогены окружающей среды и вредные привычки (например, табак, употребление алкоголя), наличие иммунодефицита и инфекционные заболевания, канцерогены, формирующиеся при применении различных методов лечения и т.д. Одной из причин возникновения первичного рака являются герминальные мутации, которые повышают риск развития различных первично-множественных злокачественных новообразований. Для наследственного рака характерен отягощенный семейный анамнез, ранний возраст начала и появление первично-множественных злокачественных новообразований. В статье рассмотрены различные механизмы развития первично-множественных злокачественных новообразований, особый акцент сделан на влияние канцерогенов у носителей патогенных генов, способствующих развитию рака. При воздействии на пациента множества канцерогенов важно, чтобы пациенты с уже установленным диагнозом имели информацию о возможных поздних и долгосрочных последствиях лечения и их симптомах, а также о возможном возникновении вторых злокачественных новообразований. Если основные предикторы канцерогенеза управляемы и можно проводить первичные профилактические мероприятия, то по отношению к наследственным злокачественным новообразованиям важное значение имеет вторичная профилактика. В дополнение к рекомендациям, которые специфичны для профилактики первичного рака, важно следовать рекомендациям по профилактике второго первичного рака.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, герминальные мутации, мутации зародышевой линии, канцерогенез, ДНК, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-221-228>

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995.

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Мусин Шамиль Исмагилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., orcid.org/0000-0002-8461-9243

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Predictors of Multiple Primary Malignancies: Literature Review

Alexander V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Anticancer
Drug Therapy Unit, [orcid.
org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995)

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology and
Pathological Anatomy for
Advanced Professional Educa-
tion, Chemotherapy Unit, [orcid.
org/0000-0003-3734-2779](https://orcid.org/0000-0003-3734-2779)

Shamil I. Musin — Cand. Sci.
(Med.), Surgery Unit No. 6, [orcid.
org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

Adel A. Izmailov — Dr. Sci.
(Med.), [orcid.org/0000-0002-
8461-9243](https://orcid.org/0000-0002-8461-9243)

Irina A. Menshikova — Cand.
Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart-
ment of Biological Chemistry,
orcid.org/0000-0002-8665-8895

Nadezhda I. Sultanbaeva —
Anticancer Drug Therapy Unit
No. 1, [orcid.org/0000-0001-
5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

Alexander V. Sultanbaev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,}, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov¹, Irina A. Menshikova²,
Nadezhda I. Sultanbaeva¹*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

The present paper considers the predictors of multiple primary malignancies. The multiple primary malignancies are often induced by genetic predisposition and familial cancer syndromes, environmental carcinogens and bad habits (e.g. tobacco and alcohol abuse), immunodeficiency and infectious diseases, carcinogens occurring as a result of various treatments, etc. Germinal mutations are considered to be one of the causes of primary cancer — they increase the risk of various multiple primary malignancies. Hereditary cancers are characterized by a strong family history, early age of onset and occurrence of multiple primary malignancies. The paper considers various mechanisms of multiple primary malignancies with an emphasis on the effect of carcinogens in carriers of pathogenic genes on cancer development. In proven cases, when patients are exposed to multiple carcinogens, they should be aware of possible late and long-term effects of treatment and their symptoms, as well as secondary malignancies that might occur. When the main predictors of carcinogenesis are manageable, and primary preventive measures can be taken, the hereditary malignancies require postexposure prophylaxis. In addition to specific recommendations for the prevention of primary cancers, it is essential to follow recommendations for the prevention of second primary cancers.

Keywords: multiple primary malignancies, germinal mutations, germline mutations, carcinogenesis, DNA, chemotherapy, radiotherapy

For citation: Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I. Predictors of multiple primary malignancies: literature review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-221-228>

ВВЕДЕНИЕ

В основе канцерогенеза находится многоступенчатый процесс изменений, злокачественной трансформации и прогрессирования, что включает повреждение ДНК и нарушение функции иммунной системы. Повреждение определенных участков генов, участвующих в митозе, гибели клеток или репарации участков ДНК отражается в увеличении мутационной нагрузки. После накопления достаточного количества мутаций нарушается контроль над функцией клетки, что приводит к развитию рака. Риск развития первично-множественных злокачественных новообразований (ПМ ЗНО) увеличивают как наличие герминальной мутации и семейных раковых синдромов [1–6], так и влияние канцерогенов окружающей среды, вредные привычки, эндокринные нарушения, наличие иммунодефицита и развитие инфекции, канцерогенные эффекты предыдущих методов лечения рака и, наконец, взаимодействие между всеми этими факторами [7–9]. В зависимости от длительности воздействия канцерогенов, мутационной нагрузки и активности противоопухолевого иммунитета будет определяться хронология манифестации первого, второго и следующих ЗНО. В зависимости от времени манифестации второго и следующего первичного рака ПМ ЗНО могут быть синхронными или метасинхронными.

По результатам статистических отчетов отмечается, что в России в 2011 году выявлено 24 774 ПМ ЗНО (17,5 на 100 000 населения), что составляет 4,7 % от всех выявленных ЗНО. Среди выявленных синхронных опухолей составили 34,1 % (8443). На конец 2011 года на учете с ПМ ЗНО состояло 105 157 пациентов, что соответствует 3,6 % от находящихся на учете онкобольных [10]. За 2021 год впервые выявлено 58 217 ПМ ЗНО, что составляет 10,0 % от выявленных ЗНО. Среди выявленных ПМ ЗНО 26,1 % (15 198 случаев) выявлены у пациентов, впервые взятых на учет в отчетном году. На конец 2021 года на учете с ПМ ЗНО состояло 236 857 пациентов, что соответствует 6,0 % от общего числа больных, состоящих под диспансерным наблюдением [10].

Из представленных отчетных данных следует, что абсолютное число заболевших и состоящих на учете пациентов с ПМ ЗНО в России за 2011–2021 годы имеет тенденцию к росту [1–5, 10–12].

Причины канцерогенеза

Курение является одной из наиболее признанных причин множественных первичных злокачественных новообразований с прямой корреляционной связью в развитии рака легких, рака желудочно-кишечного тракта [13]. У пациентов при курении кроме первичного рака легких наблюдается повышенный риск развития рака головы и шеи, мочевого пузыря и второго первичного рака легких [14].

Также с употреблением табака связаны злокачественные новообразования различных органов: желудка, печени, поджелудочной железы, почки, шейки матки и миелоидный лейкоз [14]. Среди канцерогенов алкоголя также характеризуется повышенным риском развития

рака, включая ротовую полость и глотку, пищевод, печень, толстую кишку, гортань и рак молочной железы. Сочетание нескольких канцерогенов значительно усиливает процесс развития злокачественных новообразований: чрезмерное употребление алкоголя в сочетании с табаком значительно повышает риски развития злокачественных новообразований [9, 15, 16]. Кроме внешних канцерогенов в развитии первичных злокачественных новообразований и ПМ ЗНО важное значение имеет алиментарные нарушения, определяющиеся культурой приема пищи и диетическими факторами. Особенности диеты влияют на развитие хронических заболеваний пищеварительной системы, что является предиктором онкозаболеваний. Отмечается, что алиментарные нарушения, приводящие к избыточному весу или к ожирению, являются причиной развития рака молочной железы, тела матки, яичников, толстой кишки, пищевода, желчного пузыря, почек, поджелудочной и щитовидной желез [17, 18]. Влияние избыточного веса характеризуется тем, что у этой группы пациентов наблюдается повышенный синтез эндогенных гормонов, что имеет прямое влияние в развитие рассматриваемых гормонозависимых злокачественных новообразований.

На повышенный риск развития злокачественных новообразований важную роль оказывают иммунодефицитные состояния и инфекционные заболевания, которые способствуют развитию второго и следующих первичных раков. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния связаны с повышенным риском неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши и плоскоклеточного рака [19]. Одним из примеров развития злокачественных новообразований является иммунодефицитное состояние, обусловленное развитием вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). У пациентов, инфицированных ВИЧ, отмечается повышенный риск развития неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши, рака шейки матки и анального канала [19].

В развитии злокачественных новообразований у определенной категории пациентов предиктором является вирус папилломы человека (ВПЧ), который является основной причиной рака шейки матки и рака аногенитальных путей (т.е. вульвы, влагалища, промежности, ануса, полового члена). Кроме того, ВПЧ, особенно ВПЧ-16, является одной из основных причин развития рака ротоглотки [20].

При ЗНО применяются лучевая терапия и противоопухолевая лекарственная терапия, которые на здоровые ткани оказывают долгосрочные негативные эффекты и способствуют развитию второго и следующего первичного рака. Канцерогенный потенциал химиотерапии, гормонотерапии и лучевой терапии хорошо известен и представлен во многих литературных источниках [21–24]. Разными авторами представлена зависимость между применяемыми противоопухолевыми препаратами и повышенным риском развития химиоиндуцированного ЗНО [25–32]: острого лейкоза [33], миелоидного лейкоза [34, 35] и других ПМ ЗНО [19, 36–38]. При лечении онкопатологии, кроме лекарственных

препаратов, одной из основных причин развития вторых и следующих первичных ЗНО являются используемые методы лучевой терапии, которые запускают механизмы развития различных патологий: острого лейкоза, хронического миелолейкоза, рака молочной железы, легких, щитовидной железы, рака кожи, вторичных ЗНО костей и соединительных (мягких) тканей [36–39]. В последние годы особое внимание уделяется ЗНО, которые ассоциированы с наличием известных герминальных или соматических мутаций. Из доступных источников следует, что генетические факторы риска ПМ ЗНО, помимо известных синдромов, недостаточно изучены. С недавнего времени мы начали понимать генетическую основу многих типов опухолей, включая наследственные и соматические мутации. Наследственные раковые синдромы следует подозревать, если у нескольких поколений семьи диагностируются определенные виды рака в молодом возрасте, а также когда у нескольких людей в семье развивается множественный первичный рак. В настоящее время известно, что в патогенезе рака участие принимают ряд генов, куда включаются протоонкогены, онкосупрессоры и гены стабильности [40]. При возникновении спонтанных или индуцированных мутаций в указанных генах запускается канцерогенез [40].

За последние годы выявлены более 50 генов, связанных с наследственными раковыми заболеваниями [41], наличие которых увеличивает риск развития ПМ ЗНО. Известно, что развитию наследственной онкопатологии или семейных ЗНО способствуют герминальные мутации, которые характеризуются наличием генетических нарушений в каждой клетке организма, возникающих на ранней стадии развития. У данной группы пациентов развитие онкопатологии характеризуется тем, что при передаче герминальных генетических мутаций от родителей ребенку наблюдается аутосомно-доминантное проявление фенотипа [19]. У пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии герминальных мутаций в генах репарации значительно повышается риск развития второго и следующего первичного рака, что связано с нарушением репарации поврежденных участков ДНК. Репарация участков ДНК является стандартным процессом после повреждения, которое может возникнуть как спонтанно, так и под воздействием рассматриваемых канцерогенов. Носители герминальных мутаций с общей популяцией имеют одинаковый риск повреждений ДНК, связанный с увеличением возраста, курением, потреблением алкоголя, плохим питанием, отсутствием физической нагрузки и другими канцерогенами, а также дополнительный риск от генетических мутаций от ионизирующего излучения [42–49], но у этой группы пациентов из-за нарушения системы репарации отмечается более высокий риск развития ЗНО.

При наличии определенных герминальных мутаций повышается риск развития ПМ ЗНО как при воздействии канцерогенов (например, это могут быть вирус папилломы или радиация, сигаретный дым или алкоголь, химиотерапия или лучевая терапия), так и из-за спонтанных

мутаций. При этом нужно отметить, что вторые первичные опухоли могут быть как синхронные, так и метастазные в зависимости от времени возникновения.

При наличии герминальных мутаций в зависимости от поврежденного гена характерно развитие ПМ ЗНО с поражением определенных органов [50].

При мутации в гене-супрессоре опухоли *VHL* короткого плеча 3-й хромосомы наблюдается предрасположенность к гемангиобластомам центральной нервной системы и сетчатки, почечно-клеточному раку, феохромоцитоме и параганглиоме, опухоли эндолимфатического мешка (ELST) и нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы (PNET) [51, 52].

При наличии мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* наблюдается наследственный синдром рака молочной железы и яичников [53]. У носителей герминальных мутаций *BRCA1* или *BRCA2* высоким остается риск развития как первичного рака предстательной железы, поджелудочной железы и желудка, так и ПМ ЗНО различных локализаций [52].

Синдром Линча вызывается наследственными мутациями по меньшей мере в пяти различных генах восстановления несоответствия (MMR), включая *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* [52]. Для синдрома Линча характерно развитие колоректального рака, рака эндометрия, рака яичников, рака тонкой кишки, рака поджелудочной железы, рака желчевыводящих и мочевыводящих путей [52, 54].

Известно, что мутация гена *PTEN* приводит к развитию синдрома Каудена, который характеризуется повышенным риском развития рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака эндометрия [55]. У пациентов с синдромом Каудена обычно наблюдаются макроцефалия, трихилеммозы и папилломатозные папулы [52].

У носителей мутации в гене *CHEK2* существует высокий риск развития рака молочной железы, щитовидной железы, предстательной железы, почек, толстой кишки и желудка [56]. Мутации гена *CHEK2* в синергии с мутациями в других генах повышают риск развития рака в различных органах, поэтому у пациентов с данной мутацией отмечается высокий риск развития второго первичного рака [52].

Мутации *P53* вызывают синдром Ли — Фраумени, который относится к аутосомно-доминантному заболеванию и вызывает риск развития саркомы мягких тканей, остеосаркомы, рака молочной железы, опухолей головного мозга, карциномы коры надпочечников и лейкозов [52]. При синдроме Ли — Фраумени наблюдается повышенный риск ПМ ЗНО [57].

Известно, что герминальные мутации в гене *CDKN2A* (p16) предрасполагают к кожной злокачественной меланоме и характеризуются семейным синдромом множественных атипичных невусов. У данной группы пациентов также повышается риск развития рака поджелудочной железы [52, 58]. У носителей герминальных мутаций *CDKN2A* следует проводить скрининг на злокачественную меланому, но скрининг рака поджелудочной железы следует рассматривать только при наличии семейного анамнеза рака поджелудочной железы [58].

Особый интерес представляют носители герминальных мутаций гена *APC*, который характеризуется аутосомно-доминантной формой семейного аденоматозного полипоза. Наличие данной мутации предрасполагает к проявлению различных патологий: полипы дна желудка и двенадцатиперстной кишки; остеомы; зубные аномалии; врожденные гипертрофии пигментного эпителия сетчатки; опухоли мягких тканей; десмоидные опухоли; рак поджелудочной железы; рак щитовидной железы; медуллобластома; гепатобластома; аденокарцинома желчных протоков; рак толстой кишки [52, 59–61]. Наличие мутации в гене *APC* характеризуется развитием как первично-множественных злокачественных, так и доброкачественных заболеваний.

Развитие ПМ ЗНО характерно также при мутации *MUTYH*, при которой встречается сочетание нескольких патологий: колоректальный рак; рак двенадцатиперстной кишки; рак яичников; рак мочевого пузыря; рак кожи; рак молочной железы; рак эндометрия; рак щитовидной железы. При наличии мутации *MUTYH* риск развития ЗНО в два раза выше, чем у населения в целом [62–66].

Среди причин развития ПМ ЗНО следует отметить герминальную мутацию в гене *CDH1*, кодирующем белок E-кадгерин. Для носителей данной мутации характерен высокий риск развития рака желудка, рака молочной железы и наблюдается высокий риск развития ПМ ЗНО [67, 68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии наследственных синдромов развития ЗНО важно знать, какие гены соответствуют каким видам рака, чтобы предложить соответствующее генетическое тестирование.

При наличии факторов, предрасполагающих к развитию ЗНО, важно, чтобы пациенты с диагнозом рак имели информацию о возможных поздних и долгосрочных последствиях лечения и их симптомах, а также о возможном возникновении вторых новообразований.

Если основные предикторы канцерогенеза управляемы и можно проводить первичные профилактические мероприятия, то в отношении наследственных злокачественных новообразований важное значение имеет вторичная профилактика. Наличие герминальных мутаций в генах репарации у больных со злокачественными новообразованиями предвещает повышенный риск развития специфических вторых первичных видов рака. Расширение знаний о пациентах с наследственным раком после радикального лечения позволит разработать конкретные меры для профилактики второго первичного рака. Немногие исследования конкретно касаются профилактики ПМ ЗНО у пациентов после лечения первичного рака, также отсутствуют конкретные рекомендации по скринингу. В дополнение к рекомендациям, которые специфичны для первичного рака, важно, чтобы пациенты следовали рекомендациям по профилактике второго рака, включая отказ от курения, физическую активность и диету, а также все стандартные методы скрининга злокачественных новообразований.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А. и др. Последовательное назначение противоопухолевой лекарственной терапии у пациентки с первично-множественным метастатическим раком тела матки и раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020;10(4):38–46. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3
- 2 Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2012.
- 3 Доможирова А.С., Бехтерева С.А., Аксенова И.А. Анализ выживаемости больных первично-множественными опухолями репродуктивной системы у женщин в Челябинской области на популяционном уровне. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020;20(4):39–61.
- 4 Бехтерева С.А., Важенин А.В., Доможирова А.С. Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака молочной железы на основе анализа выживаемости. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(2):48–52.
- 5 Пушкарев А.В., Пушкарев В.А., Галеев М.Г., Измайлов А.А., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. и др. Первично-множественный метастатический рак, ассоциированный с мутацией в гене *BRCA-1* (случай в клинической практике). Поволжский онкологический вестник. 2021;12(1):43–49.
- 6 Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin Sh., Nasretdinov A., Sultanbaeva N., Menshikova I., et al. Territorial manifestation features of multiple primary malignant neoplasms in carriers of germline mutations in the *BRCA 1* gene in Republic of Bashkortostan. J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):e22523. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22523
- 7 Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teepen J.C., et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. Pediatr Clin North Am. 2020;67(6):1135–54. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.07.006
- 8 Kong Y., Li J., Lin H., Liang X., Zhou X. Landscapes of synchronous multiple primary cancers detected by next-generation sequencing. FEBS Open Bio. 2022;12(11):1996–2005. DOI: 10.1002/2211-5463.13491
- 9 Fraumeni J.F., Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, pp. 1–8.
- 10 Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Анализ основных показателей онкологической помощи населению России. Вопросы онкологии. 2015;61(5):750–2.
- 11 Шулько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А. Современное состояние проблемы развития первично-множественных злокачественных опухолей (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;(10-3):503–6.
- 12 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадава А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- 13 Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D., Osazuwa-Peters N., Chen B., et al. Risk of second primary cancers in individuals diagnosed with index smoking- and non-smoking- related cancers. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(7):1765–79. DOI: 10.1007/s00432-020-03232-8
- 14 Schuller H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. Expert Rev Respir Med. 2019;13(8):761–9. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645010
- 15 Maomao C., He L., Dianqin S., Siyi H., Xinxin Y., Fan Y., et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. Cancer Biol Med. 2022;19(8):1121–38. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231

- 16 Larsson S.C., Carter P., Kar S., Vithayathil M., Mason A.M., Michaëls-son K., et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003178
- 17 Recalde M., Davila-Batista V., Díaz Y., Leitzmann M., Romieu I., Freising H., et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med.* 2021;19(1):10. DOI: 10.1186/s12916-020-01877-3
- 18 Vaidya R., Till C., Greenlee H., Hershman D.L., Unger J.M. Trends in obesity prevalence among patients enrolled in Clinical Trials for obesity-related cancers, 1986 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2234445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34445
- 19 Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(7):629384. PMID: 31365752.
- 20 Katirachi S.K., Grønlund M.P., Jakobsen K.K., Grønhoj C., von Buchwald C. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses.* 2023;15(2):451. DOI: 10.3390/v15020451
- 21 Cavers D., Duff R., Bikker A., Barnett K., Kanguru L., Weller D., et al. Patient and GP experiences of pathways to diagnosis of a second primary cancer: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):496. DOI: 10.1186/s12885-021-08238-0
- 22 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–9. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
- 23 Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E., Berg C.D., Smith S.A., Stovall M., et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 2010;102(1):220–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605435
- 24 Dracham C.B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018;36(2):85–94. DOI: 10.3857/roj.2018.00290
- 25 Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92(10):1389–98. DOI: 10.3324/haematol.11034
- 26 Azarova A.M., Lyu Y.L., Lin C.P., Tsai Y.C., Lau J.Y., Wang J.C., et al. Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(26):11014–9. DOI: 10.1073/pnas.0704002104
- 27 Groot H.J., van Leeuwen F.E., Lubberts S., Horenblas S., de Wit R., Witjes J.A., et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer.* 2020;126(3):628–39. DOI: 10.1002/cncr.32538
- 28 Меньшиков К.В., Пушкарев А.В., Султанбаев А.В., Пушкарев В.А., Шарифгалiev И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):143–8. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
- 29 Inskip P.D., Ries L.A., Cohen R.J., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006, pp. 465–482.
- 30 Колядина И.В., Кометова В.В., Бикеев Ю.В., Хохлова С.В., Родионов В.В. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(2):38–43. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43
- 31 Blok J.M., Groot H.J., Huele E.H., de Wit R., Horenblas S., Nuvér J., et al. Dose-dependent effect of platinum-based chemotherapy on the risk of metachronous contralateral testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):319–27. DOI: 10.1200/JCO.20.02352
- 32 Tibana T.K., Santos R.E.T., Arão Filho A., Bacelar B., Martins L.A., de Souza R.O., et al. Detection of additional primary malignancies: the role of CT and PET/CT combined with multiple percutaneous biopsy. *Radiol Bras.* 2019;52(3):166–71. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0024
- 33 Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1715–22. DOI: 10.1093/annonc/mdv177
- 34 Tie J., Cohen J.D., Lahouel K., Lo S.N., Wang Y., Kosmider S., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(24):2261–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
- 35 Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
- 36 Tanjak P., Suktitipat B., Vorasan N., Juengwiwattanakit P., Thiengrong B., Songjang C., et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9
- 37 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
- 38 Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A., Daly M.B., Antoniou A.C., Peock S., et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.8313
- 39 Malla M., Loree J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. *J Clin Oncol.* 2022;40(24):2846–57. DOI: 10.1200/JCO.21.02615
- 40 Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004;10(8):789–99. DOI: 10.1038/nm1087. PMID: 15286780.
- 41 Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
- 42 Ghose A., Bolina A., Mahajan I., Raza S.A., Clarke M., Pal A., et al. Hereditary ovarian cancer: towards a cost-effective prevention strategy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12057. DOI: 10.3390/ijerph191912057
- 43 Neven P., Punie K., Wildiers H., Willers N., Van Ongeval C., Van Buggenhout G., et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA carriers: survival is not the issue. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):251–2. DOI: 10.1007/s10549-019-05440-4
- 44 Jeffers L., Reid J., Fitzsimons D., Morrison P.J., Dempster M. Interventions to improve psychosocial well-being in female BRCA-mutation carriers following risk-reducing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012894. DOI: 10.1002/14651858.CD012894.pub2
- 45 King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–6. DOI: 10.1126/science.1088759
- 46 Michaelson-Cohen R., Cohen M.J., Cohen C., Greenberg D., Shmueli A., Lieberman S., et al. Real world cost-effectiveness analysis of population screening for BRCA variants among Ashkenazi jews compared with family history-based strategies. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6113. DOI: 10.3390/cancers14246113
- 47 Li J., Zhao B., Huang T., Qin Z., Wang S.M. Human BRCA pathogenic variants were originated during recent human history. *Life Sci Alliance.* 2022 Feb 14;5(5):e202101263. DOI: 10.26508/lsa.202101263
- 48 Ormond K.E., Cho M.K. Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: the ethical issues. *Per Med.* 2014;11(2):211–22. DOI: 10.2217/pme.13.104
- 49 Marshall E. Intellectual property. In a flurry of metaphors, justices debate a limit on gene patents. *Science.* 2013;340(6131):421. DOI: 10.1126/science.340.6131.421
- 50 Jung K.Y., Kim S.M., Kim M.J., Cho S.W., Kim B.W., Lee Y.S., et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea. *Surgery.* 2018;164(2):312–8. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.018
- 51 Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964;36:595–617. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90107-x
- 52 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
- 53 Ranola J.M.O., Tsai G.J., Shirts B.H. Exploring the effect of ascertainment bias on genetic studies that use clinical pedigrees. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(12):1800–7. DOI: 10.1038/s41431-019-0467-5
- 54 Lynch P.M., Pande M. Refining risk estimates in hereditary non-polyposis colorectal cancer: are we there yet? *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(5):pkaa030. DOI: 10.1093/jncics/pkaa030
- 55 Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607–16. DOI: 10.1093/jnci/djt277
- 56 Sutcliffe E.G., Stettner A.R., Miller S.A., Solomon S.R., Marshall M.L., Roberts M.E., et al. Differences in cancer prevalence among CHEK2 carriers identified via multi-gene panel testing. *Cancer Genet.* 2020;246–247:12–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.07.001
- 57 Choe J.H., Kawase T., Xu A., Guzman A., Obradovic A.Z., Low-Calle A.M., et al. Li-Fraumeni syndrome-associated dimer-forming mutant p53 promotes transactivation-independent mitochondrial cell death. *Cancer Discov.* 2023 Apr 17:OF1–24. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0882
- 58 Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J. The role of inherited pathogenic CDKN2A variants in susceptibility to pancreatic cancer. *Pancreas.* 2021;50(8):1123–30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001888

- 59 Arslan Ates E., Alavanda C., Demir S., Keklikkiran C., Attaallah W., Özdoğan O.C., et al. Mutation spectrum of familial adenomatous polyposis patients in turkish population: identification of 3 novel APC mutations. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(2):81–7. DOI: 10.5152/tjg.2021.201068
- 60 Campos F.G., Martinez C.A.R., Sulbaran M., Bustamante-Lopez L.A., Safatle-Ribeiro A.V. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):734–44. DOI: 10.21037/jgo.2019.03.06
- 61 Soons E., Siersema P.D., van Lierop L.M.A., Bisseling T.M., van Kouwen M.C.A., Nagtegaal I.D., et al. Laboratory variation in the grading of dysplasia of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer.* 2023;22(2):177–86. DOI: 10.1007/s10689-022-00320-1
- 62 Stanich P.P., Pearlman R., Hinton A., Gutierrez S., LaDuca H., Hampel H., et al. Prevalence of germline mutations in polyposis and colorectal cancer-associated genes in patients with multiple colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(10):2008–15.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.008
- 63 Murphy A., Solomons J., Risby P., Gabriel J., Bedenham T., Johnson M., et al. Germline variant testing in serrated polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(5):861–9. DOI: 10.1111/jgh.15791
- 64 Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., Moiseenko F.V., Matorina O.G., Bizin I.V., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020;38(3):894–8. DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z
- 65 Abdelmaksoud-Dammak R., Miladi-Abdennadher I., Amouri A., Tahri N., Ayadi L., Khabir A., et al. High prevalence of the c.1227_1228dup (p.Glu410GlyfsX43) mutation in Tunisian families affected with MUTYH-associated-polyposis. *Fam Cancer.* 2012;11(3):503–8. DOI: 10.1007/s10689-012-9543-5
- 66 Lubbe S.J., Di Bernardo M.C., Chandler I.P., Houlston R.S. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3975–80. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6853
- 67 Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360
- 68 Xicola R.M., Li S., Rodriguez N., Reinecke P., Karam R., Speare V., et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet.* 2019;56(12):838–43. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-105991
- ing. *FEBS Open Bio.* 2022;12(11):1996–2005. DOI: 10.1002/2211-5463.13491
- 9 Fraumeni J.F., Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., et al. (eds) *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000.* Bethesda: National Cancer Institute; 2006, pp. 1–8.
- 10 Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Analysis of key indicators of cancer care to the population of Russia. *Problems in Oncology.* 2015;61(5):750–2 (In Russ.).
- 11 Shunko E.L., Vazhenin A.V., Shanazarov N.A. Present state of the problem development primary multiple cancer (literature review). *Modern problems of science and education.* 2015;(10-3):503–6 (In Russ.).
- 12 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) *State of cancer care for population in Russia in 2021.* P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2022 (In Russ.).
- 13 Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D., Osazuwa-Peters N., Chen B., et al. Risk of second primary cancers in individuals diagnosed with index smoking- and non-smoking- related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(7):1765–79. DOI: 10.1007/s00432-020-03232-8
- 14 Schuller H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(8):761–9. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645010
- 15 Maomao C., He L., Dianqin S., Siyi H., Xinxin Y., Fan Y., et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. *Cancer Biol Med.* 2022;19(8):1121–38. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231
- 16 Larsson S.C., Carter P., Kar S., Vithayathil M., Mason A.M., Michaëlsen K., et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003178
- 17 Recalde M., Davila-Batista V., Díaz Y., Leitzmann M., Romieu I., Freising H., et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med.* 2021;19(1):10. DOI: 10.1186/s12916-020-01877-3
- 18 Vaidya R., Till C., Greenlee H., Hershman D.L., Unger J.M. Trends in obesity prevalence among patients enrolled in Clinical Trials for obesity-related cancers, 1986 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2234445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34445
- 19 Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(7):629384. PMID: 31365752.
- 20 Katirachi S.K., Grønlund M.P., Jakobsen K.K., Gronhoj C., von Buchwald C. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses.* 2023;15(2):451. DOI: 10.3390/v15020451
- 21 Cavers D., Duff R., Bikker A., Barnett K., Kanguru L., Weller D., et al. Patient and GP experiences of pathways to diagnosis of a second primary cancer: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):496. DOI: 10.1186/s12885-021-08238-0
- 22 Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310–9. DOI: 10.1200/JCO.19.00129
- 23 Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E., Berg C.D., Smith S.A., Stovall M., et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 2010;102(1):220–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605435
- 24 Dracham C.B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018;36(2):85–94. DOI: 10.3857/roj.2018.00290
- 25 Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92(10):1389–98. DOI: 10.3324/haematol.11034
- 26 Azarova A.M., Lyu Y.L., Lin C.P., Tsai Y.C., Lau J.Y., Wang J.C., et al. Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(26):11014–9. DOI: 10.1073/pnas.0704002104
- 27 Groot H.J., van Leeuwen F.E., Lubberts S., Horenblas S., de Wit R., Witjes J.A., et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer.* 2020;126(3):628–39. DOI: 10.1002/cncr.32538
- 28 Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V., Pushkarev V.A., Sharifgaliev I.A. Radiogenic vaginal angiosarcoma: a clinical case. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(2):143–8 (In Russ.) DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148
- 29 Inskip P.D., Ries L.A., Cohen R.J., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E.,

REFERENCES

- 1 Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Musin S.I., Izmailov A.A., et al. Sequential anticancer therapy in a patient with metachronous primary uterine cancer and breast cancer. *Malignant tumours.* 2020;10(4):38–46 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3
- 2 Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. (ed.) *State of cancer care for population in Russia in 2011.* M.: P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute; 2012 (In Russ.).
- 3 Domozirova A.S., Bekhtereva S.A., AksenoVA I.A. Analysis of the overall survival of patients with primary multiple tumors of the reproductive system in women in the Chelyabinsk region at the population level. *Bulletin of the Russian scientific center of roentgen radiology.* 2020;20(4):39–61 (In Russ.).
- 4 Behtereva S.A., Vazhenin A.V., Domozirova A.S. Epidemiological aspects of primary multiple breast cancer based on survival analysis. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(2):48–52 (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog.2020.09.02.48
- 5 Pushkarev A.V., Pushkarev V.A., Galeev M.G., Izmailov A.A., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., et al. Primary-multiple metachronous cancer associated with mutation in the BRCA-1 gene (case in clinical practice). *Oncology bulletin of Volga region.* 2021;12(1):43–49 (In Russ.).
- 6 Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin Sh., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikova I., et al. Territorial manifestation features of multiple primary malignant neoplasms in carriers of germline mutations in the BRCA 1 gene in Republic of Bashkortostan. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):e22523. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22523
- 7 Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teepen J.C., et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(6):1135–54. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.07.006
- 8 Kong Y., Li J., Lin H., Liang X., Zhou X. Landscapes of synchronous multiple primary cancers detected by next-generation sequenc-

- et al. (eds) *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006, pp. 465–482.
- 30 Kolyadina I.V., Kometova V.V., Bikeev Yu.V., Khokhlova S.V., Rodionov V.V. Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review). Tumors of female reproductive system. 2020;16(2):38–43 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43
 - 31 Blok J.M., Groot H.J., Huele E.H., de Wit R., Horenblas S., Nuver J., et al. Dose-dependent effect of platinum-based chemotherapy on the risk of metachronous contralateral testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):319–27. DOI: 10.1200/JCO.20.02352
 - 32 Tibana T.K., Santos R.E.T., Araújo Filho A., Bacelar B., Martins L.A., de Souza R.O., et al. Detection of additional primary malignancies: the role of CT and PET/CT combined with multiple percutaneous biopsy. *Radiol Bras*. 2019;52(3):166–71. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0024
 - 33 Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1715–22. DOI: 10.1093/annonc/mdv177
 - 34 Tie J., Cohen J.D., Lahouel K., Lo S.N., Wang Y., Kosmider S., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2261–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
 - 35 Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
 - 36 Tanjak P., Suktitipat B., Vorasan N., Juengwiwattanakit P., Thientrong B., Songjang C., et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9
 - 37 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
 - 38 Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A., Daly M.B., Antoniou A.C., Peock S., et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3091–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.8313
 - 39 Malla M., Lorie J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. *J Clin Oncol*. 2022;40(24):2846–57. DOI: 10.1200/JCO.21.02615
 - 40 Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004;10(8):789–99. DOI: 10.1038/nm1087. PMID: 15286780
 - 41 Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
 - 42 Ghose A., Bolina A., Mahajan I., Raza S.A., Clarke M., Pal A., et al. Hereditary ovarian cancer: towards a cost-effective prevention strategy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12057. DOI: 10.3390/ijerph191912057
 - 43 Neven P., Punie K., Wildiers H., Willers N., Van Ongeval C., Van Bugenhout G., et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA carriers: survival is not the issue. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Jan;179(1):251–2. DOI: 10.1007/s10549-019-05440-4
 - 44 Jeffers L., Reid J., Fitzsimons D., Morrison P.J., Dempster M. Interventions to improve psychosocial well-being in female BRCA-mutation carriers following risk-reducing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD012894. DOI: 10.1002/14651858.CD012894.pub2
 - 45 King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643–6. DOI: 10.1126/science.1088759
 - 46 Michaelson-Cohen R., Cohen M.J., Cohen C., Greenberg D., Shmueli A., Lieberman S., et al. Real world cost-effectiveness analysis of population screening for BRCA variants among Ashkenazi Jews compared with family history-based strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6113. DOI: 10.3390/cancers14246113
 - 47 Li J., Zhao B., Huang T., Qin Z., Wang S.M. Human BRCA pathogenic variants were originated during recent human history. *Life Sci Alliance*. 2022 Feb 14;5(5):e202101263. DOI: 10.26508/lsa.202101263
 - 48 Ormond K.E., Cho M.K. Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: the ethical issues. *Per Med*. 2014;11(2):211–22. DOI: 10.2217/pme.13.104
 - 49 Marshall E. Intellectual property. In a flurry of metaphors, justices debate a limit on gene patents. *Science*. 2013;340(6131):421. DOI: 10.1126/science.340.6131.421
 - 50 Jung K.Y., Kim S.M., Kim M.J., Cho S.W., Kim B.W., Lee Y.S., et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea. *Surgery*. 2018;164(2):312–8. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.018
 - 51 Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med*. 1964;36:595–617. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90107-x
 - 52 Cybulski C., Nazarali S., Narod S.A. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1756–63. DOI: 10.1002/ijc.28988
 - 53 Ranola J.M.O., Tsai G.J., Shirts B.H. Exploring the effect of ascertainment bias on genetic studies that use clinical pedigrees. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1800–7. DOI: 10.1038/s41431-019-0467-5
 - 54 Lynch P.M., Pande M. Refining risk estimates in hereditary non-polyposis colorectal cancer: are we there yet? *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(5):pkaa030. DOI: 10.1093/jncics/pkaa030
 - 55 Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–16. DOI: 10.1093/jnci/djt277
 - 56 Sutcliffe E.G., Stettner A.R., Miller S.A., Solomon S.R., Marshall M.L., Roberts M.E., et al. Differences in cancer prevalence among CHEK2 carriers identified via multi-gene panel testing. *Cancer Genet*. 2020;246–247:12–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.07.001
 - 57 Choe J.H., Kawase T., Xu A., Guzman A., Obradovic A.Z., Low-Calle A.M., et al. Li-Fraumeni syndrome-associated dimer-forming mutant p53 promotes transactivation-independent mitochondrial cell death. *Cancer Discov*. 2023 Apr 17;OF1–24. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0882
 - 58 Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J. The role of inherited pathogenic CDKN2A variants in susceptibility to pancreatic cancer. *Pancreas*. 2021;50(8):1123–30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001888
 - 59 Arslan Ates E., Alavanda C., Demir S., Keklikiran C., Attaallah W., Özdoğan O.C., et al. Mutation spectrum of familial adenomatous polyposis patients in Turkish population: identification of 3 novel APC mutations. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(2):81–7. DOI: 10.5152/tjg.2021.201068
 - 60 Campos F.G., Martinez C.A.R., Sulbaran M., Bustamante-Lopez L.A., Safatle-Ribeiro A.V. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):734–44. DOI: 10.21037/jgo.2019.03.06
 - 61 Soons E., Siersema P.D., van Lierop L.M.A., Bisseling T.M., van Kouwen M.C.A., Nagtegaal I.D., et al. Laboratory variation in the grading of dysplasia of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients. *Fam Cancer*. 2023;22(2):177–86. DOI: 10.1007/s10689-022-00320-1
 - 62 Stanich P.P., Pearlman R., Hinton A., Gutierrez S., LaDuca H., Hampel H., et al. Prevalence of germline mutations in polyposis and colorectal cancer-associated genes in patients with multiple colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):2008–15.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.008
 - 63 Murphy A., Solomons J., Risby P., Gabriel J., Bedenham T., Johnson M., et al. Germline variant testing in serrated polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(5):861–9. DOI: 10.1111/jgh.15791
 - 64 Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., Moiseenko F.V., Matorina O.G., Bizin I.V., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2020;38(3):894–8. DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z
 - 65 Abdelmaksoud-Dammak R., Miladi-Abdennadher I., Amouri A., Tahri N., Ayadi L., Khabir A., et al. High prevalence of the c.1227_1228dup (p.Glu410GlyfsX43) mutation in Tunisian families affected with MUTYH-associated-polyposis. *Fam Cancer*. 2012;11(3):503–8. DOI: 10.1007/s10689-012-9543-5
 - 66 Lubbe S.J., Di Bernardo M.C., Chandler I.P., Houlston R.S. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3975–80. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6853
 - 67 Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA*. 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360
 - 68 Xicola R.M., Li S., Rodriguez N., Reinecke P., Karam R., Speare V., et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet*. 2019;56(12):838–43. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-105991