

## РОЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

А.Н. Тороповский<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>2</sup>, А.В. Соловьев<sup>2</sup>, Р.М. Хузина<sup>2</sup>, О.Н. Павлова<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск

<sup>2</sup>ООО «ТЕСТГЕН», Ульяновск

<sup>3</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара

**Резюме.** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся среди злокачественных новообразований у женщин на территории Российской Федерации. На сегодняшний день важное значение для диагностики и лечения пациентов с РМЖ имеют биологические маркеры, характеризующие индивидуальные особенности опухоли, такие как склонность к метастазированию, гормональная чувствительность. Среди генов, связанных с наследственным РМЖ, различают гены с высокой пенетрантностью (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* и *APC*) и гены с умеренной пенетрантностью (*CHEK2*, *ATM* и *PALB2*). В основном, всё вышеперечисленные гены ответственны за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, то есть представляют собой группу *HRR*-генов (homologous recombination-related genes). Мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* способны инициировать также рак яичников, поджелудочной железы и предстательной железы. Понимание молекулярно-генетической природы онкологического заболевания позволяет применять таргетные препараты для терапии заболевания.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2*.

**Для цитирования:** Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* при диагностике онкологических заболеваний и определении стратегии терапии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1):85–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6>

## ROLE OF DETECTION OF MUTATIONS IN THE *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* GENES IN DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES AND DETERMINATION OF THE THERAPY STRATEGY

A.N. Toropovskii<sup>1</sup>, A.G. Nikitin<sup>2</sup>, A.V. Solovyev<sup>2</sup>, R.M. Khuzina<sup>2</sup>, O.N. Pavlova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>"SJL", Ulyanovsk

<sup>2</sup>TESTGEN, Ulyanovsk

<sup>3</sup>Samara State Medical University, Samara

**Abstract. Abstract.** Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm in women in the Russian Federation. Today, biological markers that characterize the individual characteristics of the tumor, such as the tendency to metastasize, hormonal sensitivity, are of great importance for the diagnosis and treatment of patients with breast cancer. Among the genes associated with hereditary breast cancer, there are genes with high penetrance (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* and *APC*) and genes with moderate penetrance (*CHEK2*, *ATM* and *PALB2*). All of the listed above genes are responsible for DNA repair by homologous recombination, and they represent a group of *HRR* genes (homologous recombination-related genes). Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes can also initiate cancer of the ovaries, pancreas, and prostate. Understanding of the molecular and genetic nature of an oncological disease allows applying targeted drugs to therapy of a disease.

**Key words:** breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2*.

**Cite as:** Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Role of detection of mutations in the *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* genes in diagnosis of oncological diseases and determination of the therapy strategy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):85–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6>



Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся среди злокачественных новообразований у женщин на территории Российской Федерации, составляя 20,9 % в структуре онкологических заболеваний по данным на 2018 г., а также лидирует среди причин смертности женского населения, где занимает долю в 16,2 % [1]. Средний возраст заболевших составляет 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,97 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 году составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. По данным ВОЗ, в 2020 г. в мире было выявлено более 2,2 млн новых случаев рака молочной железы, около 685 тыс. женщин умерло от данного заболевания [2]. Для оценки исхода и лечения РМЖ используется ряд прогностических факторов, которые включают поражение подмышечных лимфатических узлов, размер опухоли, возраст и этническую принадлежность пациента, лимфатическую/сосудистую инвазию, гистологический тип и класс опухоли, статус рецепторов эстрогена/прогестерона и Her2/neu [3]. Десятилетия достижений в области терапии РМЖ привели к снижению доли рецидивов или метастазов пациентов, однако адъювантная терапия может иметь серьёзные негативные побочные эффекты, включая кардиотоксичность, бесплодие, когнитивные нарушения и вторичные раковые заболевания, что может также привести к летальному исходу [4].

На сегодняшний день важное значение для диагностики и лечения пациентов с РМЖ имеют биологические маркеры, характеризующие индивидуальные особенности опухоли, такие как склонность к метастазированию, гормональная чувствительность, однако невозможно отрицать ключевую роль генетических нарушений в развитии и возникновении злокачественных новообразований, более того, некоторые мутации способны придать опухолевым клеткам устойчивость к химиотерапевтическим препаратам, а также снизить экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, что позволяет опухоли остаться «неуязвимой» для иммунной системы [5]. Наследственные факторы обуславливают до 10 % всех случаев возникновения рака молочной железы и до 20 % случаев рака яичников [6].

Среди генов, связанных с наследственным РМЖ, различают гены с высокой пенетрантно-

стью, мутации в которых обеспечивают высокий риск возникновения заболевания с вероятностью от 70 до 100 %. К таким генам с высокой частотой встречаемости относятся *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* и *APC*. Гены с умеренной пенетрантностью – это гены, мутации в которых вызывают умеренный пожизненный риск возникновения рака с вероятностью от 30 до 60 %, при этом на риск проявления заболевания могут влиять и другие генетические и экологические факторы. Примерами таких генов являются *CHEK2*, *ATM* и *PALB2* [7]. В основном все вышеперечисленные гены ответственны за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, то есть представляют собой группу *HRR*-генов (*homologous recombination-related genes*).

Роль генов *BRCA1* и *BRCA2* в развитии рака молочной железы и яичников была выявлена в 1994 и 1995 годах соответственно в семьях, отобранных по причине высокой распространённости этих заболеваний. Полиморфизмы этих генов остаются основными наследственными причинами рака молочной железы и яичников, составляя от 30 до 70 % наследственного рака молочной железы и около 90 % наследственного рака яичников. Мутации в *BRCA1* и *BRCA2* вызывают риск развития рака молочной железы до 85 % в течение жизни и риск развития рака яичников от 20 до 40 % [8]. В настоящий момент выявлено более 1500 мутаций *BRCA1* и более 1380 мутаций *BRCA2*. Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *BRCA1* являются 185delAG, 5382insC, 4427T>C; в гене *BRCA2* – 6174delT, H372N, 10590A>C, delTT. На территории Российской Федерации наиболее часто встречается восемь мутаций генов *BRCA1/2* – это 4153delA, 5382 insC, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 6174delT [9].

*BRCA1* и *BRCA2* являются ключевыми компонентами пути гомологичной рекомбинации (ГР) в клетках и участвуют в синтезе мультибелковых комплексов, обеспечивающих транскрипционную регуляцию синтеза ДНК, а также распознавание и репарацию, в частности, двуцепочечных разрывов при повреждениях ДНК. Функциональная недостаточность, вызванная мутациями в этих генах, нарушает репарацию ДНК и вызывает нарушения в синтезе ДНК. Эти мутации в основном (до 80 %) происходят в виде точечных мутаций или мутаций

делеции/вставки и приводят к остановке клеточного цикла и апоптозу. Однако гены **BRCA** играют важную роль не только в репарации ДНК, но и в транскрипционной регуляции, контроле клеточного роста и сохранении геномной целостности. После повреждения ДНК оба белка сосуществуют с **RAD51** в S-фазу в субъядерном фокусе. **RAD51** является ключевым ферментом рекомбиназы, который взаимодействует с **BRCA2**, участвующим в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и в гомологичной рекомбинации. Таким образом, белки, кодируемые генами **BRCA1/2** генами-супрессорами опухолей, играют роль в репарации разрывов ДНК вместе с белком **RAD51**, тем самым обеспечивая стабильность генома.

Мутации с потерей функции **BRCA1** ассоциируются с раком молочной железы высокой степени злокачественности, эстроген-рецептор-отрицательным, прогестерон-рецептор-отрицательным и **HER2**-отрицательным (тройным негативным) статусом, с базально-подобным профилем экспрессии генов.

**BRCA2**-ассоциированные опухоли молочной железы обычно высокой степени злокачественности, эстроген-рецептор-позитивные и **HER2**-отрицательные. Существует мнение, что носители патогенных мутаций **BRCA1** обладают повышенной чувствительностью к неоадьювантной химиотерапии цитотоксическими препаратами [11].

Мета-анализ, выполненный в 2015 г. van den Broek и соавт., показывает, что в отличие от бытующего мнения многих онкологов и несмотря на 66 опубликованных исследований, пока невозможно сделать научно обоснованные выводы о связи между носительством мутации **BRCA1** и/или **BRCA2** и прогнозом рака молочной железы. Авторами были обнаружены достаточные доказательства того, что у носителей мутации **BRCA1** на 10 % хуже безрецидивная выживаемость без коррекции лечения. Для всех остальных исходов доказательства были оценены как неубедительные, однако было установлено, что у носителей патогенных мутаций гена **BRCA2** 10-летняя выживаемость на 14,8 % хуже [12].

Однако не только мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** ответственны за развитие РМЖ: немало важную роль играют мутации в ряде других генов, например, мутация 1100delC в гене **CHEK2** [13].

**CHEK2** – это ген-супрессор опухолей, кодирующий белок, участвующий в репарации ДНК,

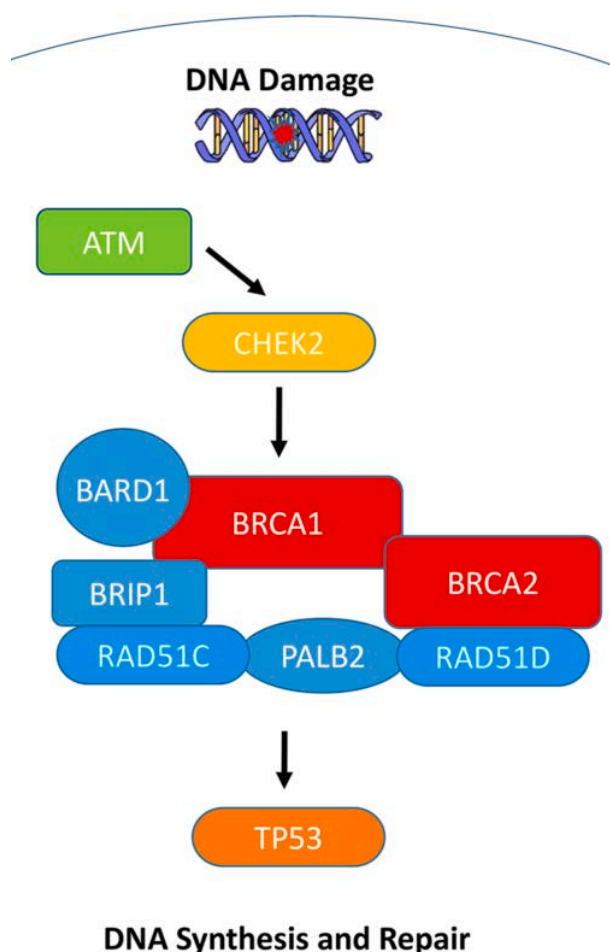
остановке клеточного цикла или апоптозе в ответ на повреждение ДНК.

Гетерозиготность по патогенным вариантам мутаций **CHEK2** отмечается приблизительно у 1% европеоидов, где регистрируются следующие aberrации в гене **CHEK2**: 1100delC (наиболее изученная), I157T, R117G, I160M и G167R. Среди жителей Голландии и Финляндии мутация 1100delC гена **CHEK2** является наиболее распространённым вариантом, в то время как p.S428F – у евреев-ашкенази [15], но реже встречающаяся у азиатских женщин [16].

Наиболее распространённые делеции в гене **CHEK2** (1100delC и del5395) повышают риск развития РМЖ более чем в два раза [17].

Среди российских пациенток частота встречаемости делеции 1100delC составляет 2–5 % [18]. Риск возникновения РМЖ у женщин-носительниц мутации 1100delC увеличивается в 1,4–4,7 раза. Мутация IVS2+1G>A гена **CHEK2** более редкая, по сравнению с 1100delC, чаще встречается у населения Белоруссии, Польши, Германии и Северной Америки. Аллель IVS2+1G>A гена **CHEK2** ассоциирован с возникновением онкологической патологии различной локализации, чаще всего встречается у больных РМЖ [18].

Ген **PALB2** (партнер и локализатор **BRCA2**) был первоначально идентифицирован как **BRCA2**-взаимодействующий белок, который имеет решающее значение для ключевых функций **BRCA2**, отвечающих за работу генома. Мутации с потерей функции **PALB2** в настоящее время наблюдаются у людей из многих стран и встречаются в 0,6–3,9 % семей с наследственным раком молочной железы [19]. Кроме того, многочисленные герминальные мутации **BRCA2**, выявленные у пациентов с раком молочной железы, но имеющие до сих пор неизвестные биологические/клинические последствия, нарушают связывание **PALB2** и отключают функцию **BRCA2 HR/DSBR**. Таким образом, **PALB2** регулирует ключевые клеточные биохимические свойства **BRCA2** и обеспечивает его функцию подавления опухолей [20]. Выявление и ведение лиц и семей с вариантами генов умеренного риска возникновения онкологической патологии дают возможность предотвратить заболеваемость и смертность, связанные с раком.



**Рисунок 1.** Внутриклеточные пути остановки клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и митоза при раке молочной железы [14]

**Figure 1.** Intracellular pathways of cell cycle arrest, apoptosis, DNA repair, and mitosis in breast cancer [14]

Невозможно упустить из внимания тот факт, что мутации в генах *BRCA* ассоциированы также и с раком яичников.

В России, по данным 2015 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, рак яичников занимает 9-е место (4,4 %), а в структуре смертности – 7-е (5,6 %). За 2005–2015 гг. прирост заболеваемости раком яичников в РФ составил 8,11 % [21].

У большинства женщин с недавно диагностированным раком яичников рецидив происходит в течение трёх лет после стандартного лечения хирургическим путем и химиотерапии на основе платины [22]. По данным крупнейшего исследования генетических нарушений, при высоко злокачественном серозном раке яичников примерно в 50 % случаев наблюдается дефицит гомологичной

репарации ДНК. Около 2/3 этих случаев связано с мутацией в генах *BRCA*, причем как с герминальной мутацией, так и с соматической. Рак молочной железы, вызванный мутациями в генах *BRCA1,2*, ассоциирован с высоким уровнем репликативного стресса и геномной нестабильности из-за дефицита репарации ДНК особенно чувствительны к ингибированию поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (*PARP*). *PARP* синтезируют поли(АДФ-рибозу) (*PAR*) из *NAD*, выделяя никотинамид в качестве продукта реакции. *PARP1*, как основной продуцент клеточного *PAR*, активируется путем связывания повреждений ДНК. Ингибиторы *PARP* используют и усугубляют эти «уязвимости» опухоли, вызывая дальнейшее повреждение ДНК, предотвращая репарацию ДНК и накапливая неразрешённые промежуточные продукты репликации, которые провоцируют репликацию и апоптоз [22].

Первым препаратом, ингибитором *PARP*, одобренным для применения, является олапариб, разработанный компанией «AstraZeneca» и выпускаемый под торговым названием «Lynparza». Первоначально данный препарат применялся для лечения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями яичников, которые прошли три или более циклов химиотерапии [23]. По данным исследования выживаемость без прогрессирования и смерти в течение трёх лет составила 69 % в группе олапариба по сравнению с 35 % в группе плацебо. Эти результаты согласуются с преимуществом олапариба в отношении выживаемости без прогрессирования, оценённой исследователями [24].

Согласно Клиническим рекомендациям Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России», утвержденных в 2021 году, пациентам с РМЖ рекомендуется с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью ПЦР мутаций *BRCA1* и *BRCA2* тщательный динамический контроль, профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия.

Пациентам с раком молочной железы рекомендуется определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* для определения тактики лечения в следующих случаях: у женщин с подтверждённым РМЖ при отягощённом семейном

анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте до 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчин, метастатического рака предстательной железы); у женщин с подтверждённым РМЖ в возрасте до 45 лет; у женщин до 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ; при первично-множественном РМЖ; при РМЖ у мужчин [2].

Олапариб рекомендуется при **HER2**-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах **BRCA**, получавших ранее неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Помимо рака молочной железы и яичников, мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** повышают риск развития рака поджелудочной железы и рака предстательной железы (РПЖ). Рак поджелудочной железы является высоколетальным заболеванием с плохим прогнозом, а существующие методы лечения обладают лишь ограниченной эффективностью. Было доказано, что мутации в ряде других генов также повышают риск развития этих видов рака. Генетическое тестирование играет все более важную роль в лечении пациентов с раком поджелудочной железы и простаты, и в настоящее время рекомендуется всем пациентам с раком поджелудочной железы или метастатическим раком простаты, а также пациентам с РПЖ высокой степени по шкале Глисона и негативным семейным анамнезом [25].

Исследования семейного анамнеза показывают, что примерно 5–10 % аденокарциномы поджелудочной железы имеют наследственную основу [26].

Около 15–20 % семей с семейным раком поджелудочной железы несут герминальные мутации в генах **BRCA2**, **PALB2** и **ATM** [27].

Последнее обновление Руководства по раку молочной железы и яичников (2019) теперь при-

зывает предлагать генетическое консультирование и тестирование всем пациентам с диагнозом «аденокарцинома поджелудочной железы» [28].

Согласно анализу исследований NordicTwinStudy, до 57 % риска РПЖ может быть обусловлено наследственными факторами [29], и геномный анализ позволяет выявить патогенные мутации при скрининге лиц с высоким риском, а также принять решения о лечении с использованием конкретных терапевтических средств.

Основная роль на данный момент отводится мутациям в генах, относящихся к пути гомологичной рекомбинации, причём большинство из них относятся к пути гомологичной рекомбинации – **BRCA1** (1 %), **BRCA2** (3 %), **RAD51C** (3 %). Именно при наличии у мужчин этих мутаций регистрируется более агрессивная форма течения РПЖ, ранний возраст начала заболевания, тяжёлое течение и повышенная смертность [30]. В связи с положительными результатами лечения ингибиторами **PARP** рака молочной железы и рака яичников, а также с частотой мутаций, наблюдаемых при РПЖ, проведён ряд клинических испытаний, оценивающих эффект применения ингибитор **PARP** при лечении РПЖ. Наряду с недавним одобрением Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препаратов рупапариб и олапариб для лечения метастатического кастрационного-резистентного рака предстательной железы, в нескольких исследованиях изучается действие других ингибиторов **PARP** для лечения РПЖ на различных стадиях заболевания, в том числе в комбинации с текущими стандартными препаратами [31].

Следует отметить, что необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и оценки риска развития рака. Необходим эффективный подход к генетическому консультированию и просвещению пациентов.

## Литература/References

- 1 Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Карасёва Н.В., Акобова Р.А. Профилактика развития рака молочной железы. *Южно-российский онкологический журнал*. 2021;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-razvitiya-raka-molochnoy-zhelezy> [Vykhristyuk Yu.V., Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Karaseva N.V., Akobova R.A. Prevention of the development of breast cancer. *South Russian journal of oncology*. 2021;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-razvitiya-raka-molochnoy-zhelezy> (In Russ)].
- 2 Информационный портал ONCOLOGY.ru – <https://oncology.ru/news/2021/02/15/>
- 3 Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989 Sep;7(9):1239-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1239>. PMID: 2549203.

- 4 Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016;27: 6–13.
- 5 Лаптев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2017;24(2):12–22. [Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Imyaninov E.N. Molecular genetic "portrait" of breast cancer. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova. 2017;24(2):12–22. (In Russ)].
- 6 Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun; 4 (3): 174–91. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.01122>
- 7 Gene Panel Testing for Inherited Cancer Risk Michael J. Hall, Andrea D. Forman, Robert Pilarski, Georgia Wiesner and Veda N. Giri *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1339–1346.
- 8 The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families Robert Pilarski, MS, MSW/ American Society of Clinical Oncology Educational Book List of Issues Volume 39.
- 9 Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В., & Галеев М.Г. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(2(86)):70–78. [Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V., & Galeev M.G. The role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(2(86)):70–78. (In Russ)].
- 10 Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet*. 2016 Sep;24 Suppl 1(Suppl 1):S3–9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.93>. PMID: 27514841; PMCID: PMC5141575.
- 11 Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):169–180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4). Epub 2018 Jan 11. PMID: 29337092; PMCID: PMC5805863.
- 12 Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120189>. PMID: 25816289; PMCID: PMC4376645.
- 13 Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козяков А.Е., Коваленко С.П. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16 (4):84–88. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88> [Paul G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P. Identification of mutations associated with hereditary forms of cancer in relatives of patients with breast cancer. Siberian journal of oncology. 2017;16(4):84–88. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88> (In Russ)].
- 14 Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Lambertini M, Garber JE. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022 Oct;65:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.003>. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35772246; PMCID: PMC9253488.
- 15 Decker B. et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. *J Med Genet*. 2017;54(11):732–741.
- 16 Breast Cancer Association C. et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428–439.
- 17 Cybulski C. et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3747–3752.
- 18 Солодкий В.А., Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Саркисян К.Д. CHEK2-ассоциированный рак молочной железы. *Вестник РНЦРР*. 2019;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chek2-assotsirovanny-rak-molochnoy-zhelezy> [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Sarkisyan K.D. CHEK2-associated breast cancer. Vestnik RNTsRR. 2019;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chek2-assotsirovanny-rak-moloshnoy-zhelezy> (In Russ)].
- 19 Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>. PMID: 25099575; PMCID: PMC4157599.
- 20 Xia B., Sheng Q., Nakanishi K. et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular Cell*. 2009:719–729.
- 21 Хохлова С.В., & Шилкина О.А. PARP-ингибиторы при раке яичников: профиль токсичности. *Медицинский совет*. 2017;6:24–29. [Khokhlova S.V. & Shilkina O.A. PARP inhibitors in ovarian cancer: toxicity profile. Medical advice. 2017;6:24–29. (In Russ)].
- 22 Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.
- 23 Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н., & Агостинис П. Обзор достижений и перспектив ингибиторов парп. *Colloquium-journal*. 2020;1(53):69–79. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11179> [Kamyshov S.V., Tillyashaikhov M.N., & Agostinis P. A review of advances and prospects of parp inhibitors. Colloquium-journal. 2020;1(53):69–79. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11179> (In Russ)].
- 24 Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1721–1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3). Epub 2021 Oct 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):e539. PMID: 34715071.
- 25 American Society of Clinical Oncology Educational Book 39 (May 17, 2019) 79–86. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_238977](https://doi.org/10.1200/EDBK_238977)
- 26 Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015 Jul;17(7):569–77. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25356972; PMCID: PMC4439391.
- 27 Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer: current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:445–453.
- 28 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 2.2019).
- 29 Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T et al. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>. Erratum in: *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):822. PMID: 26746459; PMCID: PMC5498110.
- 30 Гасанов З.Б., Нурғалиев Н.С., Жылкай Дарова А.Ж., Ишкинин Е.И., Фахрадиев И.Р. Роль мутации генов BRCA1/2 в диагностике агрессивных форм рака предстательной железы. *Наука о жизни и здоровье.* 2019;2:13–18. <https://doi.org/10.24411/1995-5871-2019-10017> [Gasanov Z.B., Nurgaliev N.S., Zhylkay Darova A.Zh., Ishkinin E.I., Fakhradiev I.R. The role of BRCA1/2 gene mutation in the diagnosis of aggressive forms of prostate cancer. *Science of life and health.* 2019;2:13–18. <https://doi.org/10.24411/1995-5871-2019-10017> (In Russ)].
- 31 Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. *Oncologist.* 2021 Jan;26(1):e115–e129. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0697>. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32790034; PMCID: PMC7794174.

**Конфликт интересов.** Автор О.Н. Павлова является заведующей редакции журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

**Competing interests.** Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Funding.** This research received no external funding.

#### Авторская справка

**Тороповский Андрей Николаевич** кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск, Россия  
E-mail: [director@testgen.ru](mailto:director@testgen.ru)

ORCID 0000-0001-9779-5708

Вклад в статью 20 % – определение задач и дизайна исследования

**Никитин Алексей Георгиевич** кандидат биологических наук, советник по науке ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия  
ORCID 0000-0001-9762-3383

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

**Соловьев Алексей Вячеславович** руководитель отдела ПЦР-разработок ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия  
ORCID 0000-0002-4837-2554

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

**Хузина Рузалия Маратовна** младший научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия  
ORCID 0000-0003-2993-4045

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

**Павлова Ольга Николаевна** доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия  
заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: [casiopoya13@mail.ru](mailto:casiopoya13@mail.ru)

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад в статью 20 % – подведение итогов исследования, формулирование выводов

Статья поступила 24.12.2022

Одобрена после рецензирования 02.02.2023

Принята в печать 26.02.2023

Received December, 24<sup>th</sup> 2022

Approved after reviewing February, 2<sup>th</sup> 2023

Accepted for publication February, 26<sup>th</sup> 2023