

Редкие мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* у российских больных раком молочной железы

Новикова Е.И., Снигирева Г.П., Солодкий В.А.

ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенодиагностики» МЗ РФ; Москва, 117997; e-mail: snigiryova@rncrr.ru

Актуальность. Подавляющее число случаев наследственного рака молочной железы (ПМЖ) связано с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Анализ только распространенных в российской популяции мутаций в этих генах у больных ПМЖ может привести к некоторому числу ложноотрицательных результатов из-за наличия редких генетических повреждений в данных генах. **Цель.** Поиск редких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с риском развития ПМЖ. **Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS 193 больным ПМЖ. **Результаты.** Спектр патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*, ассоциированных с риском развития ПМЖ, характеризуется большим разнообразием и не ограничивается только распространенными в российской популяции мутациями. У 27 больных ПМЖ (14%) были выявлены 22 патогенные мутации, ранее не описанные в российских исследованиях. У 6 больных были проанализированы генетические варианты с неизвестным клиническим значением, которые могут лежать в основе развития злокачественного заболевания молочной железы. **Выводы.** На основании полученных данных о частоте редких мутаций (14%), а также о частоте распространенных в российской популяции мутаций в группе больных с клиническими признаками наследственного ПМЖ (17,6%) можно с уверенностью говорить, что около 32% случаев ПМЖ у пациентов этой группы ассоциированы с мутациями в генах *BRCA1/2*.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, секвенирование «нового поколения» (NGS).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rare mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer Russian patients

Novikova E.I., Snigiriova G.P., Solodkiy V.A.

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia; Moscow, 117997; e-mail: snigiryova@rncrr.ru

The overwhelming majority of cases of hereditary breast cancer are associated with mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. The search for only the *BRCA1/2* founder mutations in the Russian population may lead to a number of false-negative results due to the presence of rare genetic damage in these genes. The aim of this study was to search for rare *BRCA1* and *BRCA2* mutations associated with risk of breast cancer. For this study using next-generation sequencing (NGS), a group of 193 breast cancer patients was formed. Results of this research showed that the range of pathogenic variants in *BRCA1/2* associated with risk of breast cancer is characterized by a big variety and not limited only to mutations, widespread in the Russian population. As a result of the study, 22 rare heterozygous pathogenic mutations were found in 27 breast cancer patients (14%). Variants with unknown clinical significance in *BRCA1/2*, which could be one of the causes of the breast cancer disease, were found in 6 patients. On the basis of our obtained data on rare mutations frequency (14%) and also founder mutations frequency in the group of patients with clinical signs of a hereditary disease in the Russian population (17,6%) it is possible to say with confidence that about 32% breast cancer cases in the group of patients with clinical signs of a hereditary disease were associated with *BRCA1/2* mutations.

Key words: hereditary breast cancer, *BRCA1* and *BRCA2* mutations; next-generation sequencing (NGS).

Введение

Наследственный рак молочной железы (ПМЖ) составляет 5–10% всех случаев заболевания ПМЖ [1]. Этиопатогенетический механизм развития наследственного ПМЖ обусловлен нарушениями в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS*, *ATM*, *PALB2* и др. Мутации в этих генах определяют риск развития заболевания, то есть предрасположенность к развитию онкопатологии [1, 2].

Как известно, подавляющее число случаев наследственного ПМЖ связано с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые кодируют белки, играющие ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности, в процессах репарации ДНК [3]. Мутации в генах *BRCA1*

и *BRCA2* могут значительно увеличивать индивидуальный риск развития ПМЖ. Так, по данным объединенных исследований, средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* к 70 годам могут достигать 60%, а для носителей мутаций в гене *BRCA2* — 55% [4, 5]. Выявление наследственных дефектов в генах *BRCA1* и *BRCA2* позволяет прогнозировать заболевание еще задолго до его возникновения и вовремя принять необходимые меры для его профилактики, которая включает регулярные обследования носителей мутаций, а также выполнение превентивных операций — профилактической мастэктомии или профилактической овариэктомии.

Для постановки генетического диагноза чаще всего проводят тестирование мутационного статуса генов *BRCA1* и *BRCA2* методом ПЦР с целью выявления наиболее часто встречающихся генетических изменений. На основании многочисленных исследований были определены мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые с повышенной частотой встречаются в российской популяции. Полученные данные позволили создать клинико-диагностические панели, с помощью которых можно быстро и относительно недорого выявлять наиболее распространенные генетические варианты. Однако использование готовых панелей для подтверждения генетического диагноза заболевания может приводить к некоторому числу ложноотрицательных результатов из-за наличия редких генетических повреждений, выявить которые можно только при анализе всей нуклеотидной последовательности кодирующих регионов генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Целью исследования был поиск редких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с риском развития РМЖ, методом секвенирования нового поколения (NGS).

Материалы и методы исследования

Для исследования была сформирована группа из 193 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 2010 по 2016 гг., которые подписали информированное согласие на его проведение. Молекулярно-генетическое исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНЦРР». Пациентов включали в обследование при наличии, по крайней мере, одного из клинических признаков наследственного РМЖ, а именно молодого возраста манифестации заболевания (до 50 лет), первично-множественных опухолей (РМЖ и/или рак яичников (РЯ)), онкологически отягощенного семейного анамнеза (родственники первой и/или второй степени родства с диагнозом РМЖ и/или РЯ).

Средний возраст манифестации заболевания у обследованных составил 44 года (25—79 лет). Развитие заболевания в молодом возрасте (до 50 лет) отмечалось у 84% больных РМЖ из данной группы, онкологически отягощенный семейный — у 81% пациентов. У 18% обследованных больных было диагностировано первично-множественное заболевание, причем только у 7% из них отсутствовали больные родственники с диагнозом РМЖ и/или РЯ.

Среди гистологических типов опухоли в 74% случаев наблюдался инфильтративно-протоковый рак, в 14% — инфильтративно-дольковый рак.

В обследованной группе 53% пациентов имели люминальный А молекулярный подтип опухоли (ER/PR+, HER2-), 26% — люминальный В подтип (ER/PR+, HER2+), 15% — трижды негативный РМЖ (ER/PR-,

HER2-) и 6% — HER2-позитивный подтип опухоли (ER/PR-, HER2+).

Все участники обследования были отобраны по признаку отсутствия распространенных в российской популяции мутаций в генах *BRCA1/2*: 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA (*BRCA1*) и 6174delT (*BRCA2*), частота которых, по нашим данным, составляет 17,6% [6].

Геномную ДНК выделяли из 200 мкл периферической крови на колонках с использованием набора реактивов «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («Qiagen», Германия), позволяющих получать ДНК с концентрацией не менее 10 нг/мкл, согласно протоколу производителя.

Библиотеки для секвенирования были подготовлены с использованием панели «TruSight Cancer» («Illumina», США) и реагентов для подготовки библиотек «TruSight Rapid Capture» («Illumina», США) с использованием методики селективного захвата таргетных участков ДНК согласно стандартному протоколу, предоставленному производителем.

Секвенирование проводили на приборе «MiSeq» («Illumina», США) методом парноконцевого чтения (2x151 пар оснований) со средним покрытием не менее 100 с использованием набора реагентов «MiSeq Reagent Kits v2» («Illumina», США).

Полученные после секвенирования данные были автоматически обработаны с использованием программного обеспечения, установленного на приборе, для исключения ридов с низким качеством прочтения, выравнивания относительно референсной последовательности генома человека (hg19), а также идентификации полученных генетических вариантов.

Анализ полученных с прибора данных (в текстовом формате) проводили на ПК с использованием программного обеспечения «Variant Studio 2.2» («Illumina», США), которое позволяет аннотировать и классифицировать выявленные генетические нарушения.

Для интерпретации выявленных генетических вариантов использовали базы данных «dbSNP» («The Single Nucleotide Polymorphism database»), «ClinVar» («Clinical Variation»), «HGMD» («Human Gene Mutation Database»), «BIC» («Breast Cancer Information Core»), «OMIM» («Online Mendelian Inheritance in Man»). Частота аллелей оценивалась с помощью данных проектов «ExAC» («Exome Aggregation Consortium») и «1000G» («1000 Genomes Project»), а функциональная значимость выявленных генетических вариантов — с использованием программ предсказания патогенности «CADD» («Combined Annotation Dependent Depletion»), «PolyPhen» («Polymorphism Phenotyping») и «Sift» («Sorting Intolerant from Tolerant»).

Полученные генетические варианты интерпретировали согласно классификации, предложенной «Американским Колледжем Медицинских Генетиков» (ACMG). Варианты классифицировали как патогенные, а также как варианты с неизвестным клиническим зна-

чением с учетом информации в доступных базах данных, упомянутых выше, а также критериев для оценки генетических вариантов, предложенных ACMG [7]. Варианты, не имеющие клинического значения, в данной работе не рассматривались.

Все выявленные наследственные мутации были верифицированы методом секвенирования по Сэнгеру на автоматическом капиллярном секвенаторе ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение

В результате молекулярно-генетического исследования методом NGS у 27 больных РМЖ (14%) было обнаружено 22 гетерозиготных патогенных варианта в генах *BRCA1/2*: 10 нонсенс-мутаций, 7 вариантов, приводящих к сдвигу рамки считывания, 4 варианта в сайте сплайсинга и 1 миссенс-вариант. При этом у 13 больных РМЖ были найдены мутации в гене *BRCA1*, а у 14 —

в гене *BRCA2*. С наибольшей частотой в обследуемой группе встретились мутация с.3607C>T в гене *BRCA1*, которая была найдена у трех больных. Этот генетический вариант, впервые описанный в 1994 году, характеризуется высоким индивидуальным риском развития РМЖ и РЯ [8, 9]. Дважды встретились мутации с.1301_1304delAAAG и с.9089_9090insA в гене *BRCA2* и мутация с.4689C>G — в гене *BRCA1*.

Характеристика выявленных патогенных вариантов приведена в табл. 1. Все мутации были ранее представлены в зарубежных исследованиях и внесены в доступные базы данных. Однако данные варианты не встречаются в работах отечественных исследователей.

Как известно, *BRCA*-ассоциированный РМЖ характеризуется определенными клинико-морфологическими особенностями: ранним возрастом манифестации заболевания, онкологически отягощенным семейным анамнезом (случаи РМЖ и/или РЯ у родственников 1 и/или 2 линии родства), наличием первично-множественных

Таблица 1

Характеристика редких патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*

Ген	Название генетического варианта (номенклатура HGVS)	Идентификационный номер (dbSNP)	Характеристика варианта	Число больных, чел.
<i>BRCA1</i>	c.4327C>T (p.R1443*)	rs41293455	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA1</i>	c.4689C>G (p.Y1563*)	rs80357433	Нонсенс-мутация	2
<i>BRCA1</i>	c.5531-1G>A	rs80358048	Мутация в сайте сплайсинга	1
<i>BRCA1</i>	c.3607C>T (p.R1203*)	rs62625308	Нонсенс-мутация	3
<i>BRCA1</i>	c.5224C>T (p.Q1742*)	rs878854957	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA1</i>	c.4258C>T (p.Q1420*)	rs80357305	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA1</i>	c.1687C>T (p.Q563*)	rs80356898	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA1</i>	c.4165_4166delAG (p.S1389*)	rs80357572	Делеция со сдвигом рамки считывания	1
<i>BRCA1</i>	c.3257T>G (p.L1086*)	rs80357006	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA1</i>	c.5152+1G>T	rs80358094	Мутация в сайте сплайсинга	1
<i>BRCA2</i>	8002A>T (p.R2668*)	rs276174900	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA2</i>	6070C>T (p.Q2024*)	rs80358844	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA2</i>	c.6997_6998insT (p.P2334fs*6)	rs754611265	Инсерция со сдвигом рамки считывания	1
<i>BRCA2</i>	c.3748_3749insA (p.T1251fs*14)	rs397507683	Инсерция со сдвигом рамки считывания	1
<i>BRCA2</i>	c.5718_5719delCT (p.L1908fs*2)	rs80359530	Делеция со сдвигом рамки считывания	1
<i>BRCA2</i>	c.1301_1304delAAAG (p.K437fs*22)	rs80359277	Делеция со сдвигом рамки считывания	2
<i>BRCA2</i>	c.9117G>A (p.P3039P)	rs28897756	Мутация в сайте сплайсинга	1
<i>BRCA2</i>	c.9089_9090insA (p.T3033fs*11)	rs397507419	Инсерция со сдвигом рамки считывания	2
<i>BRCA2</i>	c.632-1G>A	rs81002820	Мутация в сайте сплайсинга	1
<i>BRCA2</i>	c.4111C>T (p.Q1371*)	rs80358659	Нонсенс-мутация	1
<i>BRCA2</i>	c.7254_7255delAG (p.R2418fs*2)	rs80359644	Делеция со сдвигом рамки считывания	1

злокачественных новообразований, а также трижды негативным молекулярным подтипом опухоли [10]. В обследованной группе больных с выявленными редкими патогенными вариантами в гене *BRCA1* средний возраст манифестации заболевания составил 38 лет (25—59 лет). Средний возраст манифестации заболевания у больных РМЖ, ассоциированным с наличием редких мутаций в гене *BRCA2*, был несколько выше и составил 44 года (32—79 лет). По результатам исследований, проведенных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, пик максимальной заболеваемости женщин — носительниц мутаций в гене *BRCA1* был отмечен в возрастном периоде 35—39 лет, а у больных с мутацией в гене *BRCA2* составил 43 года [11]. Онкологически отягощенный семейный анамнез был отмечен у 86% больных с выявленной мутацией в гене *BRCA1* и только у 57% больных с выявленной мутацией в гене *BRCA2*. В 36% случаев у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA2* и в 23% случаев — в гене *BRCA1* были зарегистрированы первично-множественные злокачественные новообразования (табл. 2).

Молекулярный патогенез *BRCA*-ассоциированного РМЖ определяет фенотипические особенности опухоли, а именно преобладание инфильтративно-протокового рака, который был гистологически подтвержден у 92% больных с мутациями в гене *BRCA1*. Преобладание инфильтративно-протокового рака по сравнению с другими гистологическими подтипами у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ является характерным признаком данной патологии [11]. При этом в группе пациентов с мутациями в гене *BRCA2* инфильтративно-протоковый рак встретился только в 58% случаев. Инфильтративно-дольковый рак, более характерный

для *BRCA2*-ассоциированного РМЖ, в нашем исследовании был гистологически подтвержден у 42% больных.

Важным прогностическим и предиктивным маркером при РМЖ является рецепторный статус опухоли. Известно, что преобладающее число опухолей молочной железы, ассоциированных с мутациями в гене *BRCA1*, относится к трижды негативному молекулярному подтипу, для которого характерно отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и отсутствие гиперэкспрессии эпидермального фактора роста (HER2) [12]. В нашем исследовании у 36% больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ был установлен трижды негативный молекулярный подтип опухоли. Среди больных *BRCA2*-ассоциированным РМЖ не обнаружено ни одного случая выявления опухоли с трижды негативным фенотипом (табл. 2).

Кроме мутаций с известным клиническим значением, в нашем исследовании были также проанализированы варианты с неизвестным клиническим значением в генах *BRCA1/2*. У 6 больных РМЖ выявлены гетерозиготные миссенс-варианты с неизвестным клиническим значением, встречающиеся с низкой частотой в разных популяциях («ExAC», «1000G») (табл. 3).

Анализ данных литературы показал, что выявленные варианты с.7522G>A, с.7868A>G, с.8524C>T в гене *BRCA2* приводят к потере функций кодируемых белков, а результаты различных программ предсказания («CADD», «PolyPhen») свидетельствуют об их патогенности. Два варианта из перечисленных выше были ранее описаны в литературе [13, 14]. Zhang и соавторы установили связь варианта с.7522G>A с повышением риска

Клинико-морфологическая характеристика больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ

Таблица 2

Клинико-морфологические особенности	<i>BRCA1</i> -ассоциированный РМЖ (n = 13)	<i>BRCA2</i> -ассоциированный РМЖ (n = 14)
Средний возраст манифестации заболевания, лет	38 (25—59)	44 (32—79)
Онкологически отягощенный семейный анамнез, %	86	57
Трижды негативный молекулярный подтип опухоли, %	36	0
Первично-множественные злокачественные новообразования, %	23	36

Характеристика редких вариантов с неизвестным клиническим значением в генах *BRCA1/2*

Таблица 3

Ген	Название генетического варианта (номенклатура HGVS)	Идентификационный номер (dbSNP)	Средняя частота варианта среди разных популяций, %	
			ExAC	1000G
<i>BRCA1</i>	с.3541G>A (p.V1181I)	rs56336919	0,009	0,04
<i>BRCA1</i>	с.1243G>A (p.V415I)	rs587782770	0,004	0
<i>BRCA2</i>	с.9934A>G (p.I3312V)	rs80359254	≤ 0,001	0
<i>BRCA2</i>	с.7522G>A (p.G2508S)	rs80358978	0,01	0
<i>BRCA2</i>	с.7868A>G (p.H2623R)	rs80359012	0	0
<i>BRCA2</i>	с.8524C>T (p.R2842C)	rs80359104	0	0

развития РМЖ в 16,5 раз (95% CI: 2,2—124,5) [13]. Эта же мутация была выявлена у двух из 328 больных РМЖ, обследованных в Корейском онкологическом центре [15]. Генетический вариант с.8524C>T также был обнаружен у двух больных РМЖ в другом зарубежном исследовании, на основании чего авторы предположили, что данная миссенс-мутация является патогенной [14]. К сожалению, в литературе отсутствуют данные, касающиеся генетического варианта с.7868A>G. Однако в некоторых доступных базах данных этот вариант присутствует с пометкой «патогенный» [16, 17].

Все носители данных мутаций в гене *BRCA2* характеризовались люминальным А молекулярным подтипом опухоли (ER/PR+, HER2-) и имели онкологически отягощенный семейный анамнез. Пациенты с вариантами с.7522G>A, с.7868A>G имели возраст манифестации заболевания до 50 лет. У носительницы мутации с.8524C>T в гене *BRCA2* заболевание было диагностировано в возрасте 76 лет. У больной РМЖ с мутацией с.7522G>A был гистологически подтвержден инфильтративно-протоковый рак, в то время как носители вариантов с.7868A>G и с.8524C>T характеризовались инфильтративно-дольковым раком.

В настоящее время для установления связи вариантов с.7522G>A, с.7868A>G, с.8524C>T в гене *BRCA2* с повышенным риском развития РМЖ требуется проведение дополнительных исследований. Однако, основываясь на результатах проведенного исследования, можно предположить, что возможно именно они являются одной из причин развития заболевания у 3 больных РМЖ.

На сегодняшний день связывать выявленные генетические варианты с.3541G>A (*BRCA1*), с.1243G>A (*BRCA1*), с.9934A>G (*BRCA2*) с повышенным риском развития РМЖ, по-видимому, нельзя, так как результаты программ предсказания патогенности («CADD», «PolyPhen», «Sift») свидетельствуют о сохранении функций кодируемых белков. В литературе имеется информация лишь о том, что варианты с.3541G>A (*BRCA1*), с.9934A>G (*BRCA2*) были найдены при обследовании женщин с ранней дисфункцией яичников [17].

У одной из обследованных больных РМЖ с выявленным вариантом с.9934A>G в гене *BRCA2* была обнаружена также патогенная мутация с.3607C>T в гене *BRCA1*. У этой пациентки верифицирован первично-множественный метакхронный рак. Гистологический диагноз — инфильтративно-протоковый рак третьей степени злокачественности, трижды негативный молекулярный фенотип опухоли. Диагноз был установлен в 59 лет, в семье имелись случаи онкологических заболеваний (РМЖ и РЯ) у родственников 1 и 2 степени родства.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что спектр патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*, ассоциированных с риском развития РМЖ, характеризуется большим разнообразием и не ограни-

чивается только распространенными в российской популяции мутациями. Обобщая полученные данные о частоте редких мутаций (14%), а также наши данные о частоте распространенных в российской популяции мутаций в группе больных с клиническими признаками наследственного РМЖ (17,6%), можно с уверенностью говорить, что около 32% случаев развития РМЖ у пациентов в этой группе ассоциированы с мутациями в генах *BRCA1/2*. Выполненная работа является, несомненно, актуальной, т.к. наглядно демонстрирует необходимость исследования всей нуклеотидной последовательности ДНК кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2*, а не только распространенных в российской популяции мутаций. Генетическая диагностика РМЖ, основанная на применении современных высокочувствительных методов, позволяет получить более полную информацию о возможных нарушениях в генах *BRCA1/2*, которая чрезвычайно важна при выборе адекватной тактики лечения, а также при проведении медико-генетического консультирования родственников больных, в том числе для выявления предрасположенности к развитию онкопатологии и определению профилактических мер, направленных на снижение риска возникновения заболевания.

Список литературы

- Имянитов ЕН. Наследственный рак молочной железы. Практическая Онкология. 2010; (11): 258-266.
- Бит-Сава ЕМ. Молекулярно-биологическое обоснование лечения BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированного и спорадического рака молочной железы: дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 237 с.
- Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of *BRCA1* and *BRCA2* and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006; 25 (43): 5864-5874.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 1117-1130.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D. et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:812-22.
- Новикова ЕИ, Снигирева ГП. Применение секвенирования «нового поколения» (NGS) для исследования спектра и частоты наследственных мутаций у пациентов с диагнозом рак молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2014. Приложение 1; 94-95.
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-424.
- Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI. et al. Confirmation of *BRCA1* by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet*. 1994; 8:399-404.
- Manguoglu AE, Luleci G, Ozcelik T. et al. Germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in Turkish breast/ovarian cancer patients. 2003; 21(4):444-445.
- Noh JM, Han BK, Choi DH, Rhee SJ. Et al. Association between BRCA Mutation Status, Pathological Findings, and Magnetic

Resonance Imaging Features in Patients with Breast Cancer at Risk for the Mutation. 2013 Sep;16(3):308-314.

11. Любченко ЛН, Портной СМ, Брюзгин ВВ., Поспехов НИ и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. Молекулярная медицина. 2007; (1); 8-15.

12. Любченко ЛН, Батенева ЕИ, Абрамов ИС и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; (2):53-61.

13. Zhang Y, Long J, Lu W, et al. Rare coding variants and breast cancer risk: evaluation of susceptibility Loci identified in genome-wide association studies. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2014; 23(4):622-628.

14. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, et al. Targeted sequencing of *BRCA1* and *BRCA2* across a large unselected breast cancer cohort

suggests that one-third of mutations are somatic. Ann. Oncol. 2016; 27(8):1532-1538.

15. Kyong-Ah Y, Boyoung P, Byung Il L. et al. Clinically Significant Unclassified Variants in *BRCA1* and *BRCA2* Genes among Korean Breast Cancer Patients. Cancer Res Treat. 2017; 49(3):627-634.

16. Vail PJ, Morris B, van Kan A. et al. Egginton Comparison of locus-specific databases for *BRCA1* and *BRCA2* variants reveals disparity in variant classification within and among databases. Community Genet. 2015; 6:351-359.

17. Yilmaz I NK, Karagin PH, Terzi YK et al. *BRCA1* and *BRCA2* sequence variations detected with next-generation sequencing in patients with premature ovarian insufficiency. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016; 17: 77-82.