

Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания

Фаисханова Р.Р.¹, Прокофьева Д.С.², Хуснутдинова Э.К.³, Сакаева Д.Д.⁴, Гордиев М.Г.⁵

- 1 — ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан
Уфа, Россия
- 2 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
Уфа, Россия
- 3 — Институт биохимии и генетики - обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
Уфа, Россия
- 4 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Уфа, Россия
- 5 — ООО «Национальный БиоСервис»,
Санкт-Петербург, Россия

Значительное количество злокачественных новообразований яичников являются наследственными (до 30% всех новообразований возникают в результате высокой генетической предрасположенности). Известно, по меньшей мере, 16 генов-кандидатов наследственного рака яичников (РЯ), а с внедрением и широким применением полногеномного секвенирования растет число генов и генетических вариантов, потенциально вовлеченных в патогенез семейных форм заболевания, хотя вклад этих генов в развитие наследственного РЯ еще предстоит доказать. Обнаружение специфических мутаций в ряде генов-кандидатов РЯ у здоровых женщин может оправдать не только более интенсивные и персонализированные программы наблюдения пациенток из групп риска, химиопрофилактики и/или профилактических операций, но и может дать фундаментальные знания о патогенезе развития опухолей. В статье описаны особенности клинического течения наследственного РЯ, обусловленного мутациями в ключевых генах кандидатах (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51*, *PALB2*). Описаны основные типы мутаций при *BRCA*-ассоциированном РЯ, возрастные особенности и показатели выживаемости. Показано, что большая часть (примерно 65–85%) наследственных опухолей яичников приходится на герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Считается, что мутации в данных генах приводят прежде всего к онкогинекологическим заболеваниям в эстрогенчувствительных органах-мишенях, однако по некоторым данным имеется также вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы кожи, опухолей мочевого пузыря, головы и шеи. Приблизительно 6% наследственного РЯ приходится на герминальные мутации в генах *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK*, *MRE11A*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C* и *TP53*, белковые продукты которых участвуют в восстановлении гомологичной рекомбинации. Мутации в средне- и низкопенетрантных генах в отдельности обуславливают минимальный риск, но благодаря мультипликативным и/или кумулятивным эффектам могут приводить к относительно высокому риску для носителей. В статье подробно описан онкогенез РЯ, обусловленного мутациями в генах *MMR* (синдром Линча), которые являются второй по значимости причиной наследственного РЯ и составляют от 2% до 15% всех случаев заболевания. Описаны также другие белки, кодируемые генами *RAD51*, *RAD50*, *ATM*, *MRE11* и *PALB2*, которые взаимодействуют с продуктами генов *BRCA1/2* в механизме гомологичной рекомбинационной репарации.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, мутации *BRCA1/BRCA2*, синдром Линча, анемия Фанкони, *TP53*.

Для цитирования: Фаисханова Р.Р., Прокофьева Д.С., Хуснутдинова Э.К., Сакаева Д.Д., Гордиев М.Г. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания. *Медицинская генетика* 2019; 18(11): 3-13.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.3-13

Автор для корреспонденции: Фаисханова Рания Разяповна, e-mail: rancho111@mail.ru

Финансирование. Гранты российских научных фондов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 29.11.2019

The hereditary ovarian cancer: role of candidate genes in disease pathogenesis

Faiskhanova R.R.¹, Prokofieva D.S.², Khusnutdinova E.K.³, Sakaeva D.D.⁴, Gordiev M.G.⁵

1 — Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
Ufa, Russia

2 — Bashkir State University
Ufa, Russia

3 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences
Ufa, Russia

4 — Bashkir State Medical University
Ufa, Russia

5 — National BioService LLC
St. Petersburg, Russia

A significant number of ovarian malignancies are hereditary (up to 30% of all neoplasms result from a high genetic predisposition). At least 16 candidate genes for hereditary ovarian cancer are known, and with the introduction and widespread use of genome-wide sequencing, an increasing number of genes and genetic variants are potentially involved in the pathogenesis of familial forms of the disease, although the contribution of these genes to the development of hereditary ovarian cancer. The detection of specific mutations in a number of ovarian cancer candidate genes in healthy women can justify not only more intensive and personalized surveillance programs, chemoprophylactic approaches and / or preventive operations, but also can provide fundamental knowledge about the pathogenesis of tumor development. This article describes the clinical features of hereditary ovarian cancer due to mutations in the key candidate genes (BRCA1, BRCA2, TP53, BARD1, CHEK2, RAD51, PALB2). The main types of mutations in BRCA - associated ovarian cancer, age-related features and survival rates are described. It was shown that the majority (approximately 65–85%) of hereditary ovarian tumors account for germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. It is believed that mutations in these genes lead primarily to gynecological oncological diseases in estrogen-sensitive target organs, however, according to some reports, there is also the likelihood of cancer of the stomach, colon, endometrium, pancreas, skin melanoma, bladder, head and neck tumors. Approximately 6% of hereditary OC is accounted for by germline mutations of the BARD1, BRIP1, CHEK, MRE11A, MSH6, NBN, PALB2, RAD50, RAD51C and TP53 genes, the protein products of which are involved in the restoration of homologous recombination. Medium and low penetrant genes individually carry only minimal risk, but due to the multiplicative and / or cumulative effects, they can cause a relatively high risk for carriers. The article describes in detail the oncogenesis of ovarian cancer due to a mutation in the genes for the restoration of the mismatch MMR - Lynch syndrome, which is the second leading cause of hereditary ovarian cancer and makes up from 2% to 15% of all cases of the disease. Other proteins encoded by the RAD51, RAD50, ATM, MRE11 and PALB2 genes that interact with the products of the BRCA1 / 2 genes in the mechanism of homologous recombination repair are also described in detail

Key words: hereditary ovarian cancer, BRCA1/BRCA2 mutations, Lynch syndrome, Fanconi anemia, TP53.

For citation: Faiskhanova R.R., Prokofieva D.S., Khusnutdinova E.K., Sakaeva D.D., Gordiev M.G. The hereditary ovarian cancer: role of candidate genes in disease pathogenesis. *Medical genetics* 2019; 18(11): 3-13 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.3-13

Corresponding author: Faiskhanova Rania; e-mail: rancho111@mail.ru

Funding. The study was financially supported by Russian scientific funds.

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

Accepted: 29.11.2019.

Актуальность

Рак яичников (РЯ) — злокачественное поражение яичников, характеризующееся самым худшим прогнозом из всех гинекологических злокачественных новообразований [1], что связано с трудностями ранней диагностики, быстрым ростом опухолей, ранним метастазированием по серозным оболочкам малого таза, брюшной и плевральной полостей. Опухоли яичников характеризуются многокомпонентным строением, что обуславливает многообразие гистологических форм, а также развитием опухолей с двумя и более гистотипами, что затрудняет выбор тактики лечения.

Ежегодно насчитывается около 225 000 новых случаев злокачественных новообразований (3,7% всех случаев среди женского населения), около 140 000 из которых заканчиваются смертью (4,2% от всех смертей у женщин) [2]. В России ежегодно диагноз *рак яичников* устанавливается более чем 13 000 женщинам, при этом около половины случаев заболевания имеют летальный исход [3].

За последние несколько десятилетий удалось установить молекулярно-генетические основы нескольких наследственных видов злокачественных новообразова-

ний яичников. Идентификация конкретных генов, ассоциированных с некоторыми видами рака, позволила не только более точно оценивать риск развития заболевания, но и рекомендовать профилактические мероприятия. Большим научным открытием стало обнаружение генов *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с раком молочной железы (РМЖ) и РЯ, и определение молекулярной основы синдрома Линча.

Известно, что ведущую роль в высоком риске развития РЯ играет наследственность. Так, женщины с историей заболевания у родственниц первой степени родства имеют трехкратное увеличение риска развития РЯ [4]. Несмотря на многочисленные исследования, лишь часть наследственного рака яичников (НРЯ) связана с известными ассоциированными с раком синдромами или объясняется мутациями в высокопенетрантных генах, аллелями со средним риском или распространенными вариантами с низким риском развития заболевания.

Поскольку необходимость персонализированных подходов к терапии становится все более очевидной, понимание важности наследственной основы злокачественных новообразований, особенно таких, как РЯ, которые обычно имеют плохой прогноз, приобретает все большее значение. Кроме того, анализ течения РЯ, ассоциированного с унаследованными мутациями, дает предпосылки для оценки течения спорадических форм заболевания с соматическими мутациями в тех же генах [5].

Для всестороннего изучения злокачественных новообразований яичников, включая семейные формы заболевания, на сегодняшний день созданы международные консорциумы, основной целью которых является изучение сложных патогенетических механизмов развития опухолей яичников с применением передовых технологий анализа генома. В рамках данных исследований выявлены новые генетические факторы риска и мишени для таргетного лечения пациентов с диагнозом *рак яичников* [6].

Применение секвенирования следующего поколения способствует более глубокому пониманию молекулярных закономерностей канцерогенеза яичников, что необходимо для разработки новых подходов к профилактике и лечению пациентов.

Роль изменений в генах *BRCA1* и *BRCA2* в канцерогенезе НРЯ

НРЯ составляет от 10 до 15% всех случаев злокачественных новообразований яичников и, в основном, связан с герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Около 65–85% всех генетических измене-

ний при НРЯ являются мутациями в этих высокопенетрантных генах. Для носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* риск развития РМЖ возрастает до 85%, а РЯ – до 54%. Кроме того, у женщин с изменениями в этих генах чаще манифестирует рак поджелудочной железы, а у мужчин-носителей мутаций – ещё и рак предстательной железы [2]. Средний возраст манифестации РЯ у женщин с мутациями в гене *BRCA1* значительно ниже, чем у пациенток с изменениями в гене *BRCA2*, что свидетельствует в пользу более весомого вклада нарушений гена *BRCA1* в патогенез злокачественных опухолей яичников [7]. Для носительниц изменений в этих двух генах характерен определенный гистологический тип опухоли, а именно серозный РЯ с высокой степенью злокачественности [8]. Предполагают, что мутации в генах *BRCA1/2* приводят прежде всего к онкогинекологическим заболеваниям в эстрогенчувствительных органах-мишенях [9]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что риск развития рака эндометрия также возрастает у носителей мутаций в этих высокопенетрантных генах [10], особенно риск развития папиллярно-серозной карциномы матки. Если у женщины с ранее диагностированным РМЖ есть мутация в генах *BRCA1/2*, у нее увеличивается риск развития рака второй молочной железы до 65% и РЯ на 16% [11]. Согласно последним данным, развитие более 20% злокачественных эпителиальных опухолей яичников связано с мутациями генов *BRCA1/2*, примерно 75% возникают в результате наследуемых (герминальных) мутаций, а остальная часть является результатом соматических мутаций [12].

Белковые продукты генов *BRCA1/2* являются участниками общего сигнального пути ответа клетки на неблагоприятные факторы внешней среды и выступают в качестве основных звеньев в репарации ДНК путём гомологичной рекомбинации [13]. Инактивация генов *BRCA1* и *BRCA2* ведет к нестабильности генома, включая накопление мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста, что, в свою очередь, провоцирует отключение функции гибели клеток и контрольных точек клеточного цикла и способствует росту опухоли [7].

Большинство идентифицированных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* представляет собой небольшие вставки/делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченных белковых продуктов. Кроме того, выявляется большое количество нонсенс-мутаций [14]. Недавние исследования показали, что крупные геномные перестройки (*LGR – large genomic rearrangements*) также являются распространенным типом мутаций, на которые приходится 10–30% всех изменений, идентифицированных в некоторых

популяциях [15]. Например, исследования греческих, итальянских и голландских семей с синдромом наследственного РМЖ и РЯ показали, что LGR в гене *BRCA1* составляют 17%, 23% и 27% от всех мутаций в данном гене, соответственно [16], тогда как при анализе датской когорты больных РМЖ/РЯ доля LGR составляла всего 3,8% [17]. Было обнаружено, что LGR реже встречаются в гене *BRCA2*, их доля находится в диапазоне от 0 до 11% в зависимости от исследуемой популяции [18].

Клиническая картина *BRCA*-ассоциированного РЯ характеризуется молодым возрастом пациенток (в среднем на 10 лет моложе больных со спорадическим РЯ), наличием семейного анамнеза, развитием первично-множественных опухолей. Тем не менее, согласно Aslor с соавт. [19], приблизительно у 40% пациентов с платиночувствительным рецидивом РЯ отсутствует семейная или личная история, и нет зависимости от возраста пациентов.

По данным российских исследователей пик заболеваемости носительниц мутаций гена *BRCA1* приходится на возраст 35–39 лет, а у женщин с мутациями в гене *BRCA2* повышение заболеваемости наблюдается в 43 и 54 года [20]. Так же показано, что у женщин с мутациями гена *BRCA2* первично-множественные опухоли развиваются на 10 лет раньше по сравнению с носительницами мутаций в гене *BRCA1* [21]. Чаще всего *BRCA*-ассоциированный РЯ представлен низкодифференцированным серозным раком яичников (23%), редко встречается высокодифференцированная аденокарцинома.

Исследования по выживаемости при РЯ у женщин с герминальными мутациями генов *BRCA1/2* дали противоречивые результаты. Объединенный анализ 26 независимых исследований показал более высокие показатели выживаемости лиц с патогенным вариантом гена *BRCA1* или гена *BRCA2* по сравнению с индивидуумами без мутантного варианта этих генов (*BRCA1* HR 0,78, 95% ДИ 0,68–0,89, *BRCA2* HR 0,61, 95% ДИ 0,50–0,76). В крупном исследовании «случай-контроль» обнаружены полный или частичный ответ на терапию на основе платины, более длительная выживаемость без прогрессирования и увеличенная общая выживаемость лиц с герминальными мутациями генов *BRCA1/2*. Медиана продолжительности жизни пациенток с НРЯ составляет 8,4 года, а у с пациенток со спорадическим РЯ – 2,9 года. Отмечено также увеличение продолжительности жизни после первого рецидива: медиана продолжительности жизни у больных наследственным и спорадическим РЯ составляет 5 лет и 1,6 года соответственно [22]. Majdak и соавт. [23] показали, что у пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ снижается риск

развития рецидивов и смерти (HR=0,52 и HR=0,38, соответственно).

Таким образом, большинство пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* имеют более благоприятный исход, чем пациенты со спорадическим РЯ [24]. Однако механизм этого предполагаемого более длительного выживания, обеспечиваемого мутациями в генах *BRCA1/2*, не совсем ясен. Некоторые авторы предполагают, что это связано с большей восприимчивостью к цитостатикам [25]. Однако другие исследователи не смогли подтвердить существенного увеличения выживаемости, обеспечиваемого мутациями в генах *BRCA1/2*, особенно общей выживаемости в долгосрочной перспективе [26]. Ряд авторов сообщает о более низкой выживаемости пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* [27]. Остается неясным, почему разные исследователи отмечали такое различное влияние изменений в генах *BRCA1/2* на выживаемость пациентов. Возможно, это связано с качеством проведенной циторедуктивной операции.

Несмотря на важную роль нарушений в генах *BRCA1/2* в патогенезе НРЯ, они не объясняют всех случаев заболевания. В развитие семейных форм данной патологии также вовлечены изменения в других генах-супрессорах опухолевого роста и онкогенах, таких как *TP53*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51*, *PALB2* и др [2].

Вклад изменений в генах мисмэтч репарации в развитие НРЯ

В середине 1960-х годов Линч с соавт. описали ауто-сомно-доминантный наследственный синдром колоректального рака, который был характерен для лиц молодого возраста (средний возраст манифестации заболевания – 45 лет) [28]. Также сообщалось, что у ближайших родственников пациентов часто наблюдались злокачественные новообразования различной локализации, включая рак эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта, поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеочника, молочной железы, простаты и головного мозга (особенно глиобластомы) [29].

Синдром Линча (СЛ; наследственный неполипозный колоректальный рак, ННПСС) является второй наиболее частой причиной НРЯ, на его долю приходится 10–15% всех случаев заболевания. Данный синдром ассоциирован с герминальными мутациями в генах мисмэтч репарации MMR – *recovery genes mismatch* (*EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH3* и *PMS2*), которые приводят к потере экспрессии одного из белков комплекса MMR. Как правило, СЛ возникает, когда один мутантный аллель гена наследуется, а потеря второго аллеля происходит в соматической клетке в результате

мутирования, метилирования или комбинации обоих процессов. В редких случаях наследуются биаллельные мутации в генах-мишенях, такое состояние называется «синдром конституциональной недостаточности системы репарации неспаренных оснований» и приводит к развитию рака в детском возрасте. Система репарации неспаренных оснований (MMR) работает над удалением одноцепочечных разрывов ДНК путем распознавания и исправления коротких вставок и делеций, а также несоответствия пар оснований. Нарушения в работе системы MMR, которые происходят в семьях с СЛ, приводят к накоплению повторяющихся нуклеотидных последовательностей, фенотипически выраженных как микросателлитная нестабильность. Микросателлиты представляют собой короткие tandemные (1–6 п.н.) повторяющиеся последовательности ДНК с высокой подверженностью ошибкам репликации. В некоторых онкогенах и генах супрессорах опухолевого роста (*TGFβR2*, *IGF1R*, *BAX*), а также генах репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*Mre11* и *RAD50*) часто наблюдаются микросателлиты. Таким образом, нарушения в системе mismatch репарации ведут к появлению мутаций во многих генах, участвующих в онкогенезе [30].

В канцерогенезе НРЯ, ассоциированного с СЛ, кроме изменений в системе MMR также участвуют мутации других генов. НРЯ по своей молекулярной организации напоминает колоректальный рак у пациентов с СЛ, при котором наблюдаются более высокая степень специфической выживаемости [31] и меньшее количество нарушений в генах *TP53* и *BRAF* по сравнению со спорадическими опухолями [32], а также ассоциации с мутациями гена *PIK3CA* [33]. Кроме того, в работе Niskakoski с соавт. [34] были обнаружены различия между РЯ, ассоциированным с СЛ, и спорадическими случаями заболевания в метилировании генов *CDKN2B* и *LINE1*. Гипометилирование этих генов наблюдалось значительно чаще при спорадическом РЯ по сравнению со случаями РЯ при СЛ. Поскольку нарушения гена *LINE1* играют важную роль на поздних стадиях развития РЯ, полученные результаты согласуются с лучшим прогнозом при РЯ, ассоциированном с СЛ [35].

Дальнейшие исследования генетических особенностей течения НРЯ, ассоциированного с СЛ, будут иметь большое значение для развития молекулярной диагностики и таргетной терапии пациенток с данным видом заболевания.

Роль нарушений в гене *TP53* в канцерогенезе НРЯ

Гетерозиготные герминальные мутации в гене *TP53* приводят к развитию редкого доминантно-наследуемо-

го опухолевого заболевания — синдрома Ли-Фраумени (СЛФ). Белковый продукт данного гена является важным супрессором опухолевого роста и играет ключевую роль во многих жизненно важных клеточных процессах, таких как поддержание стабильности генома, апоптоз и пролиферация [36]. Опухоли, которые возникли в результате мутирования гена *TP53*, характеризуются плохим прогнозом, повышенной устойчивостью к химиотерапии и облучению, а также высоким уровнем рецидивирования и метастазирования [37].

У 50% пациентов с рассматриваемым синдромом первые опухоли манифестируют к 30 годам [38], и почти у одной трети (15–35%) из них развиваются первично-множественные злокачественные новообразования в течение жизни [39]. Чаще всего при СЛФ возникают злокачественные опухоли молочных желез, саркомы, злокачественные новообразования мозга и адренокортикальный рак, на которые приходится до 77–80% всех опухолей, ассоциированных с СЛФ. На долю лейкозов, рака легких, колоректального рака, рака кожи, желудка и яичников приходится 15% новообразований, ассоциированных с данным синдромом [40]. У носителей герминальных мутаций в гене *TP53* наблюдается более ранний возраст манифестации новообразования, чем в спорадических случаях. Так, средний возраст РЯ у носительниц герминальных мутаций в данном гене составляет 39,5 лет, тогда как при спорадических формах — 64,3 года [41]. Большого числа молекулярно-генетических исследований патогенеза РЯ, ассоциированного с СЛФ, не наблюдается, что связано с редкостью этого синдрома.

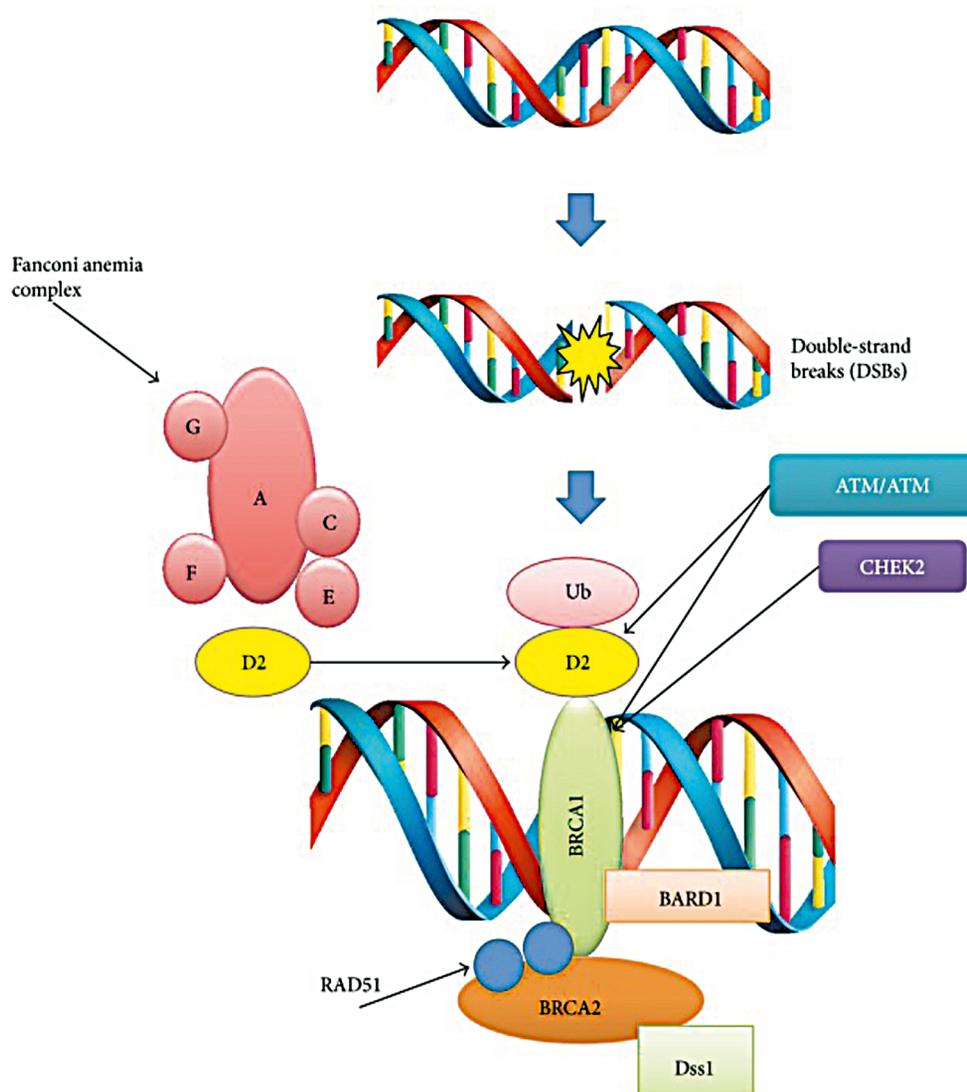
Роль изменений в генах, вовлеченных в репарацию двуниевых разрывов ДНК, в канцерогенезе НРЯ

Репарация двуниевых разрывов ДНК может происходить либо путем гомологичной рекомбинации (**ри-сунок**), либо посредством негомологичного соединения концов. Процесс гомологичной рекомбинации обеспечивает точное перераспределение с использованием сестринской хроматиды в качестве матрицы, что способствует поддержанию стабильности генома. Большое число белков участвует в данном процессе, в частности, важную роль играют такие протеины, как ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51, BRIP1 и PALB2 [42]. Появление двуниевых разрывов активирует киназы ATM, ATR и CHEK2, которые, в свою очередь, фосфорилируют белок BRCA1, модулируя его функцию. Роль BRCA1 в репарации ДНК и регуляции клеточного цикла заключается в том, чтобы вызвать остановку фаз клеточного цикла G1-S, S или G2-M в зависимости от фосфорилирован-

ных остатков. Протеин BRCA1 образует комплекс с белком BARD1, что способствует его стабилизации. Кроме того, данный комплекс играет определенную роль в убиквитинировании и деградации РНК-полимеразы II, ингибируя транскрипцию и процессинг РНК, что ведет к избавлению от преждевременно терминированных транскриптов и освобождению поврежденной области ДНК для ферментов репарации. Белок BRCA2 участвует в восстановлении двуниевых разрывов ДНК, модулируя функцию рекомбиназы RAD51. Данный протеин необходим для транспорта белка RAD51 в ядро и к месту повреждения ДНК, где протеин RAD51 высвобождается с образованием нуклеопротеиновой нити, необходимой для рекомбинации [43].

Ген RAD51C. Продукт гена *RAD51D* участвует в образовании комплекса BCDX2 (*RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *XRCC2*), необходимого для гомологичной рекомбинации [44]. Показано, что мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* участвуют в генезе РЯ, тогда как связь с РМЖ была весьма ограничена [45].

Loveday с соавт. [40] установили наличие мутаций в гене *RAD51D*, приводящих к нарушению синтеза белка, в 8 из 911 случаев семейного РМЖ/РЯ, продемонстрировав, что мутации гена *RAD51D* обеспечивают 6-кратно повышенный риск РЯ, но вызывают лишь небольшое увеличение частоты РМЖ. Аналогичным образом, Meindl с соавт. [46] проанализировали 1100 немецких семей с гинекологическими злокачественными ново-



Белки, участвующие в репарации двуниевых разрывов ДНК путём гомологичной рекомбинации [2].

образованиями и идентифицировали 6 моноаллельных патогенных мутаций в гене *RAD51C*, которые способствовали повышенному риску развития как РМЖ, так и РЯ. Наконец, Blanco с соавт., [47] недавно провели скрининг 516 *BRCA1/BRCA2*-негативных пациентов с семейным РМЖ и/или РЯ на носительство мутаций гена *RAD51C* и выявили три герминальные патогенные мутации. Эти результаты подтвердили, что изменения в гене *RAD51C* способствует увеличению риска развития РЯ в семьях с синдромом наследственного РМЖ и/или РЯ.

Комплекс Mre11. Данный комплекс состоит из белков Mre11, NBS1 и RAD50 (человеческий гомолог RAD50 *Saccharomyces cerevisiae*) и представляет собой важнейший компонент репарации ДНК. Heikkinen с соавт. [48] обследовали 151 семью с признаками наследственного РМЖ и/или РЯ на наличие герминальных мутаций в генах комплекса Mre11. В этом исследовании сообщалось о трех потенциально связанных с заболеванием мутациях: *Mre11 913C>T (Arg305Trp)*, *NBS1 448C>T (Leu150Phe)* и *RAD50 687delT* (стоп-кодон в 234 положении). Эти три мутации в генах комплекса Mre11 также могут быть связаны с наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ.

Ratajska с соавт. [49] обследовали 109 *BRCA1/2*-негативных пациентов с высоким риском РМЖ и/или РЯ из Северо-Восточной Польши на наличие герминальных мутаций в гене *BARD1* и идентифицировали три предположительно патогенных варианта (*c.1690C>T*, *p. Gln564X*; *c.1315-2A>G*; *c.1977A>G*). Это исследование показало, что мутации в гене *BARD1* могут быть ответственны за определенную долю семейного РМЖ и/или РЯ.

Ген BRIP1. Первоначально ген *BRIP1*, кодирующем белок, взаимодействующий с С-концом хеликазы 1, был описан как ген предрасположенности к РМЖ [50]. Установлено, что герминальная мутация в гене *BRIP1* приводит к умеренному риску развития РЯ, особенно низкодифференцированной аденокарциномы [51].

Ген PALB2 был идентифицирован при поисках новых компонентов эндогенных комплексов, содержащих белок BRCA2 [52]. Белок PALB2 взаимодействует как с протеином BRCA1, так и с белком BRCA2 через его N-концевую спираль и С-концевые домены WD-40. Эти три белка образуют «комплекс BRCA», в котором протеин PALB2 действует как мост между белками BRCA1 и BRCA2. BRCA-комплекс имеет решающее значение для инициации гомологичной рекомбинации в ответ на повреждения ДНК [53].

По данным Baysal с соавт. [54], мутации в гене *PALB2* были обнаружены в 1–4% семей, в которых не были идентифицированы мутации в генах *BRCA1/2*.

В целом заболеваемость РЯ значительно ниже в семьях с мутациями в гене *PALB2* по сравнению с семьями с мутациями высокопенетрантных генов *BRCA1* и *BRCA2*, следовательно, еще неизвестно, действительно ли риск РЯ повышен у носителей мутаций в гене *PALB2*.

Подавляющее большинство носителей мутаций высокопенетрантных генов являются гетерозиготами по мутациям в гене *BRCA1 (SH1)* или *BRCA2 (SH2)*. Гомозиготность по миссенс-мутациям в гене *BRCA2 (FANCD1)* приводит к анемии Фанкони и повышенной частоте РМЖ, рака поджелудочной железы и РЯ, и особенно гемабластозов [55]. По крайней мере, три описанных случая анемии Фанкони связаны с гомозиготными мутациями гена *BRCA2/FANCD1* [56]. Описание гомозигот или компаундных гетерозигот по мутациям в гене *BRCA1* очень редки. Domchek с соавт. [57] сообщили о пациентке с низким ростом, микроцефалией, задержкой в развитии и диагностированным в возрасте 28 лет эпителиальным РЯ, сопровождающимся значительной токсичностью при химиотерапии. Эта женщина была компаундной гетерозиготой с мутациями *c.2457delC (p.Asp821Ilefs * 25)* и *c.5207 T> C (p.Val1736Ala)* в гене *BRCA1*. Обе эти мутации, вероятно, являются патогенными вариантами при *BRCA1*-ассоциированном раке. Другой зарегистрированный случай гомозиготных мутаций гена *BRCA1* был у женщины с множественными врожденными аномалиями, развитием анемии, подобной анемии Фанкони, и РМЖ в 23 года.

Ген CHEK2. Несколько групп исследователей проанализировали роль мутаций гена *CHEK2* в канцерогенезе РЯ. В частности, миссенс-мутация *CHEK2 I157T* встречалась у пациенток с цистаденомами, пограничными опухолями яичников и высокодифференцированным инвазивным раком, но не низкодифференцированной аденокарциномой [58]. Согласно данным Norkvist с соавт. [59], инактивация гена *CHEK2* предрасполагает к развитию РМЖ, но не РЯ.

В другом исследовании, Baysal с соавт. [54] идентифицировали варианты *del1100C* и *A252G* в гене *CHEK2*, но так как различия в частоте встречаемости вариантов в группе больных не были статистически значимы по сравнению с контрольной группой, был сделан вывод о том, что данные изменения в гене *CHEK2* не связаны с патогенезом РЯ. Спустя несколько лет Крылову с соавт. [58] также не удалось продемонстрировать связь между делецией *1100delC* гена *CHEK2* и развитием РЯ. Однако эти исследования были, в основном, сосредоточены на конкретных вариантах гена *CHEK2* (*del1100C*, *A252G* и *I157T*), следовательно, мутации других локусов гена *CHEK2* и их связь с патогенезом РЯ требуют детального изучения.

Ген *NBS*. Биаллельная мутация гена *NBS1* (*NBN*) приводит к микроцефалии, умственной отсталости, иммунной недостаточности и увеличивает риск развития рака [59]. Гетерозиготное носительство мутаций в гене *NBS1* увеличивает риск РМЖ и некоторых других онкологических заболеваний, хотя ее пенетрантность средняя [60]. Для мутаций гена *NBS1*, так же, как и для мутаций гена *BRCA1*, характерен эффект основателя в славянских популяциях. Мутация 657del5 гена *NBS1* в гетерозиготном состоянии встречается у 0,5% здоровых людей из славянских популяций, в то время как его частота в некоторых выборках пациентов с онкологическими заболеваниями может значительно превышать 1% [61]. Теоретически имеется относительно высокая вероятность (до 1:500—1:1000) одновременного обнаружения мутаций в гене *BRCA1* и герминальных мутаций гена *NBS1* у онкологических больных из Польши или России, но такие случаи пока не были описаны.

Ген *CDKN2A*. Передача изменений в гене *CDKN2A/P16* происходит по аутосомно-доминантному типу. Мутации в этом гене встречаются при спорадической и семейной формах меланомы кожи, раке поджелудочной железы, увеальной меланоме, астроцитоме и, по некоторым данным, РМЖ. Также отмечено участие этого гена в развитии глиомы, рака легких, Т-клеточного и В-клеточного лейкозов. Есть данные, что риск развития рака поджелудочной железы повышен в 13–22 раза у носителей мутаций в гене *CDKN2A/P16* [62]. При РЯ гомозиготную делецию гена *CDKN2A* обнаруживают у 3% больных высокодифференцированной аденокарциномой [63], 15% больных низкодифференцированной серозной карциномой (LGSC) [12] и у 30% пациенток с муцинозной карциномой [64].

Заключение

Генетическое тестирование при наследственных формах злокачественных новообразований широко используется как в профилактике рака, так и в лечении. Обнаружение специфических патогенных мутаций ряда генов-кандидатов РЯ у здоровых женщин может оправдать более интенсивные и персонализированные программы медицинского наблюдения пациенток из групп риска, химиопрофилактические подходы и/или профилактические операции. Более того, выявление мутаций у уже больных РЯ пациентов может дать фундаментальные знания о патогенезе их опухолей. Эта генетическая оценка может помочь определить потенциальные мишени для конкретных лекарств, например

ингибиторов PARP и алкилирующих агентов, а также для принятия решений о стратегии лечения.

Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5):E359–86.
2. Toss A., Tomasello C., Razzaboni E. et al. Hereditary ovarian cancer: not only *BRCA1* and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/341723
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского., Г.В. Петровой. Москва 2018, 236 с.
4. Jervis S., Song H., Lee A., Dicks E., Tyrer J. et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *Journal of medical genetics.* 2014; 51(2): 108–113.
5. Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G. et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target // *Immunological reviews.* 2017; 276(1): 80–96.
6. The International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature.* 2010;464(7291):993–998. doi: 10.1038/nature08987.
7. Varga D., Deniz M., Schwentner L. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects // *International journal of molecular sciences.* 2013; 14(1) 640–673.
8. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., DeFazio A. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30(21): 2654.
9. Venkitaraman A.R. Cancer susceptibility and BRCA1 and BRCA2 function. *Cell.* 2002; 108 (2): 171–82.
10. Thompson D., Easton D.F., Breast Cancer Binding Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (18): 1358
11. Malone K.E., Begg C.B., Haile R.W. et al. Study of the risk of developing second primary contralateral breast cancer associated with mutation transfer to BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2009; 28 (14): 2404–2410. doi: 10.1200 / JCO.2009.24.2495
12. Cancer genome atlas research network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609–615. doi: 10.1038/nature10166.
13. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71
14. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: a public archive of interpretations of clinically relevant options. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: D862–D868
15. Apeessos A., Papadopoulou E., Metaxa-Mariatou V. et al. Different genomic rearrangements account for 17% of BRCA1/2 mutations in Greece. *Cancer Res.* 2015; 75 (9 Suppl.) P1-03-08; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-P1-03-08
16. Montagna M., Dalla Palma M. et al. Genomic rearrangements make up more than one-third of BRCA1 mutations in the northern Italian breast / ovarian cancer groups. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 1055–1061
17. SEER * Explorer: an interactive website for cancer statistics SEER [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/explorer/>
18. Agata S., Dalla Palma M., Callegaro M. et al. Large genomic deletions inactivate the BRCA2 gene in breast cancer families. *J Med Genet.* 2005; 42(10): e64

19. Aslop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation- positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545
20. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. *Рак молочной железы.* Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН, 2005. С. 198–209
21. Ford D., Easton D.F., Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 676–689
22. David S.P. Tan, Rorhermundt C., Thomas K. et al. Клинические особенности BRCA-синдрома при раке яичников: исследование типа «случай–контроль» у больных раком яичников с мутацией BRCA1 и BRCA2. *J Clin Oncol (рус. изд.)* 2008; 26 (34): 59–65.
23. Majdak E.J., Debnik J., Milczek T. et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2005; 104 (5): 1004–1012
24. Kotsopoulos J., Rosen B., Fan I. et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with the mutational status of BRCA. *Gynecol Onkol.* 2016; 140: 42–47
25. Byrski T., Khuzarsky T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant cisplatin therapy in B-RCA1-positive patients with breast cancer. *Breast Cancer Treatment Res.* 2009; 115 (2): 359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
26. Venken P.M., Kriege M., Hugwerf D. et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated patients with ovarian cancer after first-line chemotherapy compared with sporadic patients with ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): 1346–1352. doi: 10.1093/annonc/mdq628
27. Jason G.S., Kon E.S., Kitchener H.K. et al. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014; 384 (9951): 1376–1388. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7
28. Lynch H. T., Shaw M. W., Magnuson C. W., Larsen A. L., Krush A. J. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of Internal Medicine.* 1966;117(2):206–212
29. Lynch H. T., Lynch J. F., Lynch P. M., Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer.* 2008;7(1):27–39.
30. Lynch H.T., Fusaro R.M., Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev.* 1995; 19(3): 219–233
31. Sankila R., Aaltonen L. A., Jarvinen H. J., Mecklin J.-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1996;110(3):682–687
32. Abdel-Rahman W. M., Ollikainen M., Kariola R. et al. Comprehensive characterization of HNPCC-related colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. *Oncogene.* 2005;24(9):1542–1551
33. Ollikainen M., Gylling A., Puputti M. et al. Patterns of PIK3CA alterations in familial colorectal and endometrial carcinoma. *International Journal of Cancer.* 2007;121(4):915–920
34. Niskakoski A., Kaur S., Renkonen-Sinisalo L. et al. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas. *International Journal of Cancer.* 2013;133(11):2596–2608
35. Nakamura K., Banno K., Yanokura M. et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (review) *Molecular and Clinical Oncology.* 2014;2(6):909–916
36. Petitjean A., Mathe E., Kato S. et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Human Mutation.* 2007;28(6):622–629
37. Fernández-Cuesta L., Oakman C., Falagan-Lotsch P., et al. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial. *Breast Cancer Research.* 2012;14(3): R70
38. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li-fraumeni and related syndromes: a correlation between the type of tumor, family structure and the genotype TP53. *Cancer research.* 2003; 63 (20): 6643–6650
39. Izawa N., Matsumoto S., Manabe J., et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene. *International Journal of Clinical Oncology.* 2008;13(1):78–82. doi: 10.1007/s10147-007-0692-8
40. Loveday C., Turnbull C., Ramsay E. et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Genetics of nature.* 2011; 43 (9): 879–882. doi: 10.1038/ng.893
41. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. et al. Germline mutations in the breast and ovarian cancers make the RAD51C cancer susceptibility genome in humans. *Genetics of nature.* 2010; 42 (5): 410–414. doi: 10.1038/ng.569
42. Venkitaraman A. R. A growing network of cancer-susceptibility genes. *The New England Journal of Medicine.* 2003;348(19):1917–1919. doi: 10.1056/nejmcibr023150
43. Zhang J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: significance in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Biosci.* 2013;3(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-3-11
44. Miller K., Sawicka D., Barsky D. et al. Domain mapping of the Rad51 paralogs protein complexes // *Nucleic acids research.* 2004; 32: 169–178
45. Schnurbein G., Hauke J., Wappenschmidt B. et al. 2013. RAD51C Extraction Screening identifies repeated coarse removal in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res.* 15: R120
46. Poumpurida N., Krupis S.. Hereditary breast cancer: outside of the BRCA genetic analysis; PALB2 appears. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2012; 50 (3): 423–434. doi: 10.1515/cclm-2011-0840
47. Blanco A., Gutierrez-Enriquez S., Santamarina M. et al. Germline mutations RAD51C are found in Spanish family sites of breast cancer and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer.* 2014; 147 (1): 133–143. doi: 10.1007/s10549-014-3078-4.
48. Heikkinen K., Karppinen S.-M., Soini Y. et al. Screening for gene mutations in the Mre11 complex: an indication of the involvement of RAD50 in susceptibility to breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics.* 2003; 40 (12, e131) doi: 10.1136/jmg.40.12.e131
49. Ratayskaya M., Antoshevskaya E., Piskoza A. et al. Cancer, predisposing to BARD1 mutations in families of breast and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer.* 2012; 131 (1): 89–97. doi: 10.1007/s10549-011-1403-8
50. Seal S., Thompson D., Renwick A., Elliott A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006; 38 (11): 1239–1241. doi: 10.1038/ng1902
51. Ramus S. J., Song X., Dicks E. et al. Germinal mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2 and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(11): djv214. doi: 10.1093/jnci/djv214
52. Park J.-Y., Zhang F., Andreassen P.R. PALB2: the center of the network of tumor suppressors involved in responses to DNA damage. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1846(1): 263–275
53. Zhang F., Ma J., Wu J. et al. PALB2 binds BRCA1 and BRCA2 in response to DNA damage. *Curr Biol.* 2009; 19(6): 524–529. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018.
54. Baysal B.E., DeLoia J.A., Willett-Brozick J.E. et al. Analysis of the CHEK2 gene for predisposition to ovarian cancer. *Gynecological Oncology.* 2004; 95 (1): 62–69. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.015.

55. Sawyer S.L., Tian L., Kekkonen M. et al. Binary mutations in BRCA1 cause a new subtype of Fanconi anemia. *Cancer Discov.* 2015; 5 (2): 135–142. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1156.
56. Jan D., Khan S., Sun Y., Hess K. et al. Linking BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, sensitivity to chemotherapy and the phenotype of gene mutations in patients with ovarian cancer. *Jama.* 2011; 306: 1557–1565
57. Domchek S.M., Tang J., Stopfer J. et al. Biallelic Deleterious BRCA1 Mutations in a Woman with Early-Onset Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2013;3(4):399–405. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0421
58. Krylova N. Yu., Ponomareva D.N., Sherina N.Yu. et al. Mutation of CHEK2 1100 delC in Russian patients with ovarian cancer. *Hereditary cancer in clinical practice.* 2007; 5 (3): 153–156. doi: 10.1186/1897-4287-5-3-153
59. Norkvist B.M., Harrell M.I., Brady M.F. et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (4): 482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
60. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 400–406
61. Steffen J., Varon R., Mosor M. et al. Increased cancer risk of heterozygotes with NBS1 germline mutations in Poland. *Int J Cancer.* 2004;111: 67–71
62. Górski B., Debniak T., Masojć B. et al. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2003; 106: 379–381
63. Rieder H., Bartsch D.K.. Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2004; 3: 69–74
64. Hunter S.M., Anglesio M.S., Ryland G.L. et al. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumors identifies new candidate driver genes. *Oncotarget.* 2015; 6: 37663–37677
10. Thompson D., Easton D.F., Breast Cancer Binding Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (18): 1358
11. Malone K.E., Begg C.B., Haile R.W. et al. Study of the risk of developing second primary contralateral breast cancer associated with mutation transfer to BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2009; 28 (14): 2404–2410. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2495
12. Cancer genome atlas research network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609–615. doi: 10.1038/nature10166.
13. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71
14. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: a public archive of interpretations of clinically relevant options. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: D862–D868
15. Apeessos A., Papadopoulou E., Metaxa-Mariatou V. et al. Different genomic rearrangements account for 17% of BRCA1/2 mutations in Greece. *Cancer Res.* 2015; 75 (9 Suppl.) P1-03-08; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-P1-03-08
16. Montagna M., Dalla Palma M. et al. Genomic rearrangements make up more than one-third of BRCA1 mutations in the northern Italian breast / ovarian cancer groups. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 1055–1061
17. SEER * Explorer: an interactive website for cancer statistics SEER [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/explorer/>
18. Agata S., Dalla Palma M., Callegaro M. et al. Large genomic deletions inactivate the BRCA2 gene in breast cancer families. *J Med Genet.* 2005; 42(10): e64
19. Aslop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation- positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654–63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545
20. Lyubchenko L.N., Garkavtseva R.F. DNK-diagnostics i mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye pri nasledstvennom rake molochnoy zhelezy. V kn. *Rak molochnoy zhelezy.* Pod red. N.Ye. Kushlinskogo, S.M. Portnogo, K.P. Laktionova [DNA diagnostics and genetic counseling for hereditary breast cancer. In: *Mammary cancer.* Ed. by N.E. Kushlinsky, S.M. Portnoy, K.P. Laktionova]. M.: Publishing house of RAMS, 2005. p. 198–209 (In Russ)
21. Ford D., Easton D.F., Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 676–689
22. David S.P. Tan, Rorhermundt C., Thomas K. et al. Klinicheskiye osobennosti BRCA-sindroma pri rake yaichnikov: issledovaniye tipa «sluchay–kontrol'» u bol'nykh rakom yaichnikov s mutatsiyey BRCA1 i BRCA2 [Clinical features of the BRCA syndrome in ovarian cancer: a case-control study in patients with ovarian cancer with the mutations BRCA1 and BRCA2]. *J Clin Oncol (Russian edition.)* 2008; 26 (34): 59–65 (In Russ)
23. Majdak E.J., Debniak J., Milczek T. et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2005; 104 (5): 1004–1012
24. Kotsopoulos J., Rosen B., Fan I. et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with the mutational status of BRCA. *Gynekol Onkol.* 2016; 140: 42–47
25. Byrski T., Khuzarsky T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant cisplatin therapy in B-RCA1-positive patients with breast cancer. *Breast Cancer Treatment Res.* 2009; 115 (2): 359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
26. Venken P.M., Kriege M., Hugwerf D. et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated patients with ovarian cancer after first-line chemotherapy compared with sporadic patients with ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): 1346–1352. doi: 10.1093/annonc/mdq628

References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5):E359–86.
2. Toss A., Tomasello C., Razzaboni E. et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/341723
3. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu. Pod redaktsiyey A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo., G.V. Petrovoy. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. by A.D. Caprin, V.V. Starinsky., G.V. Petrova]. Moscow, 2018, 236 p. (In Russ)
4. Jervis S., Song H., Lee A., Dicks E., Tyrer J. et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *Journal of medical genetics.* 2014; 51(2): 108–113.
5. Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G. et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target // *Immunological reviews.* 2017; 276(1): 80–96.
6. The International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature.* 2010;464(7291):993-998. doi: 10.1038/nature08987.
7. Varga D., Deniz M., Schwentner L. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects // *International journal of molecular sciences.* 2013; 14(1) 640–673.
8. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., DeFazio A. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30(21): 2654.
9. Venkitaraman A.R. Cancer susceptibility and BRCA1 and BRCA2 function. *Cell.* 2002; 108 (2): 171–82.

27. Jason G.S., Kon E.S., Kitchener H.K. et al. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014; 384 (9951): 1376–1388. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7
28. Lynch H. T., Shaw M. W., Magnuson C. W., Larsen A. L., Krush A. J. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of Internal Medicine*. 1966;117(2):206–212
29. Lynch H. T., Lynch J. F., Lynch P. M., Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer*. 2008;7(1):27–39.
30. Lynch H.T., Fusaro R.M., Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev*. 1995; 19(3): 219–233
31. Sankila R., Aaltonen L. A., Jarvinen H. J., Mecklin J.-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1996;110(3):682–687
32. Abdel-Rahman W. M., Ollikainen M., Kariola R. et al. Comprehensive characterization of HNPCC-related colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. *Oncogene*. 2005;24(9):1542–1551
33. Ollikainen M., Gylling A., Puputti M. et al. Patterns of PIK3CA alterations in familial colorectal and endometrial carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2007;121(4):915–920
34. Niskakoski A., Kaur S., Renkonen-Sinisalo L. et al. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas. *International Journal of Cancer*. 2013;133(11):2596–2608
35. Nakamura K., Banno K., Yanokura M. et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (review) *Molecular and Clinical Oncology*. 2014;2(6):909–916
36. Petitjean A., Mathe E., Kato S. et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Human Mutation*. 2007;28(6):622–629
37. Fernández-Cuesta L., Oakman C., Falagan-Lotsch P., et al. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial. *Breast Cancer Research*. 2012;14(3): R70
38. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li-fraumeni and related syndromes: a correlation between the type of tumor, family structure and the genotype TP53. *Cancer research*. 2003; 63 (20): 6643–6650
39. Izawa N., Matsumoto S., Manabe J., et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene. *International Journal of Clinical Oncology*. 2008;13(1):78–82. doi: 10.1007/s10147-007-0692-8
40. Loveday C., Turnbull C., Ramsay E. et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Genetics of nature*. 2011; 43 (9): 879–882. doi: 10.1038/ng.893
41. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. et al. Germline mutations in the breast and ovarian cancers make the RAD51C cancer susceptibility genome in humans. *Genetics of nature*. 2010; 42 (5): 410–414. doi: 10.1038/ng.569
42. Venkitaraman A. R. A growing network of cancer-susceptibility genes. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(19):1917–1919. doi: 10.1056/nejmcibr023150
43. Zhang J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: significance in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Biosci*. 2013;3(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-3-11
44. Miller K., Sawicka D., Barsky D. et al. Domain mapping of the Rad51 paralogs protein complexes // *Nucleic acids research*. 2004; 32: 169–178
45. Schnurbein G., Hauke J., Wappenschmidt B. et al. 2013. RAD51C Extraction Screening identifies repeated coarse removal in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res*. 15: R120
46. Poupurida N., Krupis S.. Hereditary breast cancer: outside of the BRCA genetic analysis; PALB2 appears. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012; 50 (3): 423–434. doi: 10.1515/cclm-2011-0840
47. Blanco A., Gutierrez-Enriquez S., Santamarina M. et al. Germline mutations RAD51C are found in Spanish family sites of breast cancer and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer*. 2014; 147 (1): 133–143. doi: 10.1007/s10549-014-3078-4.
48. Heikkinen K., Karppinen S.-M., Soini Y. et al. Screening for gene mutations in the Mre11 complex: an indication of the involvement of RAD50 in susceptibility to breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2003; 40 (12, e131) doi: 10.1136/jmg.40.12.e131
49. Ratayskaya M., Antoshevskaya E., Piskoza A. et al. Cancer, predisposing to BARD1 mutations in families of breast and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer*. 2012; 131 (1): 89–97. doi: 10.1007/s10549-011-1403-8
50. Seal S., Thompson D., Renwick A., Elliott A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006; 38 (11): 1239–1241. doi: 10.1038/ng1902
51. Ramus S. J., Song X., Dicks E. et al. Germinal mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2 and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(11): djv214. doi: 10.1093/jnci/djv214
52. Park J.-Y., Zhang F., Andreassen P.R. PALB2: the center of the network of tumor suppressors involved in responses to DNA damage. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1846(1): 263–275
53. Zhang F., Ma J., Wu J. et al. PALB2 binds BRCA1 and BRCA2 in response to DNA damage. *Curr Biol*. 2009; 19(6): 524–529. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018.
54. Baysal B.E., DeLoia J.A., Willett-Brozick J.E. et al. Analysis of the CHEK2 gene for predisposition to ovarian cancer. *Gynecological Oncology*. 2004; 95 (1): 62–69. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.015.
55. Sawyer S.L., Tian L., Kekkonen M. et al. Binary mutations in BRCA1 cause a new subtype of Fanconi anemia. *Cancer Discs*. 2015; 5 (2): 135–142. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1156.
56. Jan D., Khan S., Sun Y., Hess K. et al. Linking BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, sensitivity to chemotherapy and the phenotype of gene mutations in patients with ovarian cancer. *Jama*. 2011; 306: 1557–1565
57. Domchek S.M., Tang J., Stopfer J. et al. Biallelic Deleterious BRCA1 Mutations in a Woman with Early-Onset Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(4):399–405. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0421
58. Krylova N. Yu., Ponomareva D.N., Sherina N. Yu. et al. Mutation of CHEK2 1100 delC in Russian patients with ovarian cancer. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2007; 5 (3): 153–156. doi: 10.1186/1897-4287-5-3-153
59. Norkvist B.M., Harrell M.I., Brady M.F. et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (4): 482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
60. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 400–406
61. Steffen J., Varon R., Mosor M. et al. Increased cancer risk of heterozygotes with NBS1 germline mutations in Poland. *Int J Cancer*. 2004;111: 67–71
62. Górski B., Debniak T., Masojć B. et al. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2003; 106: 379–381
63. Rieder H., Bartsch D.K.. Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer*. 2004; 3: 69–74
64. Hunter S.M., Anglesio M.S., Ryland G.L. et al. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumors identifies new candidate driver genes. *Oncotarget*. 2015; 6: 37663–37677