

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2 МЕТОДОМ ПЦР В ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ) ИМ. Н.П. НАПАЛКОВА»

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

*им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)*

² Государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
профессионального
образования
«Северо-Западный
государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова»
Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Н.Х. Абдулова¹, О.А. Скрипко¹, М.В. Скрыбин¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2},
А.С. Жабина¹, В.В. Егоренков¹, Н.Г. Никулушкин¹, Н.М. Волков¹,
К.Н. Казакова¹, С.Х. Каитова¹, К.В. Шелехова¹, В.М. Моисеенко¹

ASSESSMENT OF THE FREQUENCY OF BRCA1/2 MUTATIONS
DETECTION BY MEANS OF PCR IN STATE BUDGETARY HEALTHCARE
INSTITUTION «SAINT-PETERSBURG CLINICAL SCIENTIFIC AND
PRACTICAL CENTER FOR SPECIALISED TYPES OF MEDICAL CARE
(ONCOLOGICAL) NAMED AFTER N.P. NAPALKOV»

Н.Х. Абдулова¹

*Кандидат медицинских наук,
врач-онколог, заместитель директора по
амбулаторно-поликлинической работе
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
Ленинградская ул., д. 68А*

В.М. Моисеенко¹

*Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
директор ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».*

Н.Г. Никулушкин¹

*Врач-онколог поликлинического отделения
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

О.А. Скрипко¹

*Врач-онколог поликлинического отделения
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

М.В. Скрыбин¹

*Врач-онколог поликлинического отделения
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

Ф.В. Моисеенко^{1,2}

*Доктор медицинских наук, врач высшей
квалификационной категории, заведующий
отделением лекарственной
противоопухолевой терапии № 1
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры
онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечни-
кова» Минздрава РФ.*

А.С. Жабина¹

*Кандидат медицинских наук, врач первой
квалификационной категории,
зав. отделением централизованного
разведения противоопухолевых препаратов
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

В.В. Егоренков¹

*Кандидат медицинских наук, врач высшей
квалификационной категории, заместитель
директора по медицинской части
(по хирургической помощи)
ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

Н.М. Волков¹

*Кандидат медицинских наук, врач
первой квалификационной катего-
рии, заместитель директора
по химиотерапевтическому и радио-
терапевтическому лечению ГБУЗ
«СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

К.Н. Казакова¹

*Врач-онколог, зав. поликлиническим
отделением ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова»*

С.Х. Каитова¹

*Врач-онколог поликлинического
отделения ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».*

К.В. Шелехова¹

*Доктор медицинских наук, про-
фессор, зав. патоморфологическим
отделением ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».*

Н.К. Abduloeva¹

*Candidate of Medicine, Deputy
Director for Outpatient Work of the
State Medical Institution «St. Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center
for Specialized Types of Medical Care
(Oncological)
named after N.P. Napalkov».
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2,
Leningradskaya str. 68a Lit A.*

V.M. Moiseenko¹

*Doctor of Medicine, Professor, Director
State Medical Institution «St. Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center
for Specialized Types of Medical Care
(Oncological) named after N.P. Napalkov».*

N.G. Nikulusbkin¹

*Oncologist of the polyclinic department
State Medical Institution «St. Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center
for Specialized Types of Medical Care
(Oncological)
named after N.P. Napalkov».*

- O.A. Skripko¹**
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- M.V. Scriabin¹**
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- F.V. Moiseenko^{1,2}**
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
- A.S. Zhabina¹**
Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- K.N. Kazakova¹**
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- S.K. Kaitova¹**
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- V.V. Yegorenkov¹**
Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- N.M. Volkov¹**
Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
- K.V. Shelekhova¹**
Doctor of Medicine, Head of Pathology Department, Saint Petersburg Medico-Social Institute; Professor, Head of Pathology Department, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

Введение.

Тестирование на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 позволяет оптимизировать стратегию лечения рака молочной железы и рака яичников, а также обеспечить раннюю диагностику и профилактику онкологических заболеваний у их носителей. Крупных исследований данной проблемы в российской популяции еще не проводилось, поэтому мы пока не имеем четкого представления об ориентировочной частоте мутаций в генах BRCA1/2, спектре повторяющихся вариантов и встречаемости более редких вариантов, не входящих в стандартную панель полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемой в Российской Федерации (РФ).

Цели исследования.

Определение частоты мутаций в генах BRCA1/2 методом ПЦР у пациентов с диагнозом «Рак молочной железы» (РМЖ) и «Рак яичников» (РЯ) в реальной клинической практике в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова. Анализ базы данных ПЦР-отрицательных пациенток на наличие факторов риска, указывающих на вероятность герминальной мутации.

Материалы и методы.

В период с 01.01.2019 по 31.12.2021 гг. на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (далее – «ГБУЗ СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова») было протестировано 335 пациенток с диагнозом РЯ и 1196 – РМЖ, – на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 методом ПЦР. Для проведения анализа использовалась плазма крови и стандартная панель ПЦР, определяющая 8 вариантов мутаций. База пациентов, у которых мутаций не выявили, была проанализирована на наличие факторов, ассоциированных с высоким риском наличия BRCA-синдрома: молодой возраст, отягощенная наследственность (BRCA-ассоциированная). Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), ряд графиков представлен с помощью программы Microsoft® Excel® 2016.

Результаты.

Мутации в генах BRCA1/2 были выявлены у 6,4% (n= 98). Средняя частота выявляемости мутаций составила для пациенток РЯ 12,6% (n=45), для РМЖ – 4,3% (n=53). При анализе базы ПЦР-отрицательных пациенток выяснилось, что у 22,5% (n=346) РМЖ или РЯ манифестировал в молодом и пременопаузальном возрасте. У 13,6% (n=195) пациенток в семейном анамнезе зафиксированы BRCA-ассоциированные заболевания.

Выводы.

Частота мутаций в генах BRCA1/2, выявленных методом ПЦР у пациентов с диагнозом РМЖ и РЯ в ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова», не соответствует данным международных исследований. Значительная часть пациентов, отрицательных на наличие мутации методом ПЦР, обладает характеристиками, указывающими на вероятность носительства мутации, и нуждается в проведении тестирования методом NGS (next generation sequencing, – секвенирование нового поколения).

Ключевые слова: BRCA1/2 герминальная мутация, полимеразно-цепная реакция, рак молочной железы, рак яичников, Российская Федерация, метастатический рак предстательной железы (мРПЖ), рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

Background.

BRCA1/2 germline testing allows us to optimize treatment strategy for patients with breast and ovarian cancer cases, to provide early diagnosis and also prophylactic measures for mutation carriers. Considering absence of large BRCA studies on Russian population, we do not have any clear understanding of approximate BRCA1/2 germline mutation frequency, a whole number of founder mutations and impact of non-founder BRCA1/2 mutations, which are not included in a standard PCR panel.

Objective.

Assessment of the frequency of BRCA1/2 mutations detection by means of PCR in breast and ovarian cancer patients in real clinical practice in St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncological) named after N.P. Napalkov. Analysis of a database for BRCA1/2-negative patients on a presence of risk factors associated with a probability of carrying a germline mutation in BRCA1/2 genes.

Materials and methods.

We retrospectively evaluated 335 ovarian and 1196 breast cancer patients, tested for germline BRCA1/2 by PCR in SPb CSPC(o) named after N.P. Napalkov from 01.01.2019 to 31.12.2021. For analysis was used patient's blood plasma and a standard PCR panel detecting 8 mutation variants.

A database for BRCA1/2-negative patients was retrospectively analyzed on a presence of risk factors associated with a high probability of hereditary cancer: an early onset and family history of cancer (BRCA associated).

Statistical analysis was carried out using the SPSS software package (IBM® SPSS® Statistics v. 20), a number of graphs were carried out using Microsoft® Excel® 2016 programs.

Results.

BRCA1/2 germline mutations were detected in 6,4% (n=98). Mean frequency of detection was 12,6% (n=45) for ovarian cancer patients, 4,3% (n=53) for breast cancer patients. Analysis of a database for BRCA1/2-negative patients demonstrated that 22,5% (n=346) BC and OC cases had an early onset.

Family history of cancer was identified for 13,6% (n=195) patients with breast or ovarian cancer, including 3,8% (n=43) with 2 and more family cases of BRCA associated cancers.

Conclusions.

The frequency of detected BRCA1/2 germline mutations by PCR for breast and ovarian cancer patients in SPb CSPC(o) named after N.P. Napalkov is lower than the one described in international data. A large part of patients BRCA1/2 negative by PCR test has characteristics of hereditary breast cancer syndrome and requires further NGS.

Key words: 1/2 germinal mutation, polymerase chain reaction, breast cancer, ovarian cancer, Russian Federation, metastatic prostate cancer (MRC), pancreatic cancer (RPIK).

Введение

Мутации в генах BRCA1/2 приводят к дефициту гомологичной системы репарации ДНК, которая поддерживает в течение жизни целостность генома.

Считается, что встречаемость патогенных и условно патогенных мутаций в генах BRCA1/2 составляет около 6% для пациентов с диагнозом РМЖ и около 20% для пациенток РЯ. Аутосомно-доминантный тип наследования мутации и высокая пенетрантность приводят к высокому риску развития РЯ и РМЖ у носителей в течение жизни. При этом развитие РМЖ характерно для молодого и пременопаузального возраста (так, в одном из исследований медиана возраста составила для BRCA1 43 года, для BRCA2 – 47 лет [1]). В молодом возрасте отмечено и повышение риска развития других солидных опухолей – экзокринного рака поджелудочной железы, рака предстательной железы у мужчин.

Спектр BRCA1/2-мутаций в разных этнических группах значительно отличается. У некоторых народов был выявлен сильный «эффект основателей» в отношении мутаций в генах BRCA1/2, что позволило

им оправданно сузить поисковый спектр до определенного набора вариантов [2].

Например, было установлено, что подавляющее число мутаций в генах BRCA1/2 для восточноевропейских (ашкеназских) евреев представлены тремя вариантами (BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC and BRCA2 6174delT), а мутация BRCA2 999del5 – вариант, наиболее часто встречающийся в Исландии.

Крупные исследования по определению мутаций-основателей в славянской популяции были проведены на белорусской и польской популяциях. В исследовании, проведенном на белорусской популяции методом NGS, было протестировано 340 пациенток с клиническими критериями, ассоциированными с наличием мутаций в генах BRCA1/2. Патогенные варианты мутаций были обнаружены у 98 женщин (29%), при этом у 67 (68%) они были представлены аллелями-основателями. Взяв за пороговое значение 3 случая мутации в 1 аллели гена, исследователи смогли выявить в данной популяции 6 повторяющихся вариантов: BRCA1 c.5266dupC: n=41; c.4035delA: n=13;

c.4689C > G: n=4; c.181T > G: n=3; c.3756_3759delGTCT: n=3; BRCA2 c.658_659delGT: n=3) [3].

В Польше с целью оптимизации генетического тестирования провели крупное популяционное исследование. С помощью каскадной модели тестирования (от ПЦР к WES) были проанализированы образцы крови 1018 женщин с отягощенным BRCA-ассоциированным семейным анамнезом. Герминальные мутации были обнаружены у 420 (50,3%) из 1018 пациенток с диагнозом РМЖ; при этом удалось продемонстрировать, что 13 BRCA1/2 мутаций-основателей составляют большую часть выявленных мутаций (84%) [4].

На российской популяции было показано, что в семьях с высоким риском наличия наследственного синдрома наиболее часто обнаруживаются 3 варианта мутаций в генах BRCA1/2 (5382insC, 4154delA and 185delAG) [5, 6]. Однако крупного исследования, посвященного определению более полного спектра повторяющихся мутаций в популяции РФ и доли, которая приходится на более редкие варианты, до сих пор не было проведено.

Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование. Цель исследования – определить частоту мутаций в генах BRCA1/2 методом ПЦР у пациентов с диагнозом РМЖ и РЯ в СПб.

В анализ были включены данные о 1531 пациентке с диагнозом РЯ или РМЖ, протестированных методом ПЦР на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 с 01.01.2019 по 31.12.2021 гг. в ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП (о) им. Н.П. Напалкова».

Когорту BRCA1/2-отрицательных пациенток, чей статус был выявлен методом ПЦР, затем проанализировали на наличие двух основных факторов, указывающих на вероятность наследственного синдрома, а именно: молодого, пременопаузального возраста и отягощенной наследственности (т.е. наличия у родственников 1–3 степеней родства BRCA-ассоциированных заболеваний). В спектр этих заболеваний, согласно международным рекомендациям, были включены РМЖ, экзокринный рак поджелудочной железы, РЯ, рак предстательной железы. Данные о наследственном анамнезе собирались дополнительно методом телефонного опроса пациентов работниками колл-центра ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Статистический анализ (описательная часть) проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), ряд графиков представлен с помощью программы Microsoft® Excel® 2016.

Результаты

В исследование были включены данные о 1531 пациентке РЯ или РМЖ, прошедших ПЦР-тестирование

на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 в ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Мутации в генах BRCA1/2 были выявлены у 6,4% (n=98), не определялись у 93,6% (n=1433). Частота мутаций составила для пациенток РЯ – 12,6% (n=45), РМЖ – 4,3% (n=53). Варианты и частота выявленных мутаций представлены на рисунке 1.

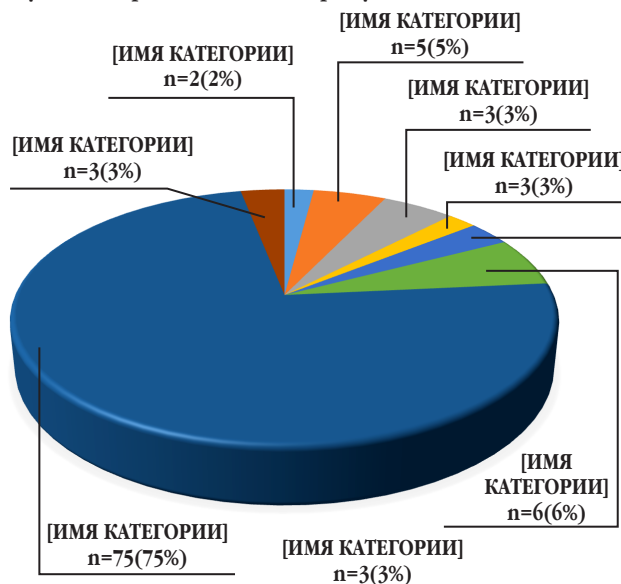


Рис. 1. Варианты выявленных мутаций в генах BRCA1/2

При анализе базы BRCA1/2-отрицательных пациентов было выявлено, что у 22,5% (n=346) больных с диагнозом РМЖ и РЯ манифестировал в молодом возрасте (до 50 лет), у 77,5% (n=1088) в возрасте старше 50 лет.

Информацию о наследственном анамнезе удалось собрать у 54% (n=775) участниц исследования с отрицательным заключением ПЦР-теста. У 13,6% выявлены случаи BRCA-ассоциированных заболеваний в семейном анамнезе, при исключении пациентов без данных о переменной у 25%.

У 3,8% (n=44) зафиксировано 2 и более случаев наследованных раков, при исключении из анализа пациентов без данных о переменной – у 5,5%. Клиническая характеристика BRCA1/2-отрицательных пациенток представлена в таблице 1.

Обсуждение

В настоящее время в популяции пациентов РФ спектр повторяющихся мутаций, а также доля более редких вариантов в наследственном BRCA1/2-ассоциированном РМЖ и РЯ изучены недостаточно. Кроме того, неизвестна доля пациентов, у которых развивается наследственный РЯ и РМЖ, но, тем не менее, отсутствуют мутации BRCA.

В нашей работе продемонстрирована относительно низкая частота мутаций BRCA методом ПЦР в ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова»: при РЯ в среднем 12,6% против 20%, при РМЖ – 4,3% против

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов отрицательным результатом ПЦР

Клиническая характеристика BRCA1/2-отрицательных по ПЦР пациентов			
		Количество	%
Диагноз	РМЖ	1143	79,7%
	РЯ	290	20,2%
	РМЖ+РЯ	1	0,1%
Возраст	18–35	44	3%
	36–45	198	13,8%
	46–50	104	7,3%
	51 и старше	1088	75,8%
Отягощенная наследственность	Неизвестно	659	46%
	Нет	580	40,4%
	Да	195	13,6%
2 и более BRCA-ассоциированных заболевания в семье	Неизвестно	659	46%
	Нет	732	50,2%
	Да	43	3,8%

6% (такие данные приведены в современной международной литературе).

Можно предположить, что низкая частота мутаций в целом и наличие при этом у ряда пациенток факторов риска наследственного синдрома (BRCA-ассоциированного наследственного анамнеза, манифестации заболевания в пременопаузальном возрасте) связаны с носительством мутаций в генах BRCA1/2, не входящих в стандартную панель ПЦР.

Широкое использование NGS для определения мутаций в генах BRCA1/2 для пациентов с ранней манифестацией РМЖ, РЯ и отягощенным семейным анамнезом позволило бы выявить пациенток с герминальными мутациями, а также собрать базу данных для определения набора повторяющихся мутаций в нашей популяции и доли редких мутаций в ней. Более того, применение мультигеновой панели для NGS (BRCA1/2, CDH1, PALB2, PTEN и TP53) позволяет провести дифференциальную диагностику с другими наследственными синдромами, встречающимися при РМЖ.

Проведение популяционного исследования, целью которого стало бы определение спектра повторяющихся мутаций в генах BRCA1/2 в РФ, позволило бы в дальнейшем снизить финансовую нагрузку на отечественную систему здравоохранения. Большую часть пациентов с BRCA1/2-мутациями можно было бы выявить методом ПЦР, включающим спектр мутаций-основателей, характерных для популяции в РФ. В таком случае применение NGS было бы оправдано для пациенток с отрицательным ПЦР-тестом, но в то же время – с клиническими и анамнестическими данными, ассоциированными с BRCA-синдромом. Отбор пациентов для тестирования методом NGS позволил бы повысить выявляемость более редких мутаций и синдромов, не связанных с генами BRCA, не создавая при этом чрезмерно большой нагрузки на систему здравоохранения.

Выявление мутации в генах BRCA1/2 позволяет клиницисту предпринять ряд действий как для пациента, так и для родственников-носителей мутации:

- предложить каскадное тестирование родственникам;
- организовать специальную программу скрининга для носительниц: с 25 лет МРТ МЖ, с 30 лет МРТ МЖ+ММГ;
- предупредить развитие онкологических заболеваний проведением профилактической билатеральной мастэктомии или билатеральной сальпингоооариэктомии;
- выбрать оптимальный вариант лечения: определить объем хирургического лечения на ранних стадиях РМЖ, использовать опцию системной терапии PARP-ингибиторами при мРМЖ, РЯ, мРПЖ, РПЖЖ;
- провести дифференциальную диагностику с другими наследственными синдромами.

В настоящий момент для тестирования на наличие мутации в генах BRCA1/2 в РФ широко применяется метод ПЦР. Стандартная панель представлена восемью вариантами мутаций и включает три наиболее часто встречающихся в популяции варианта – 5382insC, 4154delA and 185delAG.

В условиях недостаточной изученности спектра повторяющихся вариантов мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции потребность в последующем тестировании методом NGS для большого числа пациентов остается крайне высокой.

Выявление мутации в генах BRCA1/2 позволит предпринять ряд действий как лечебного, так и профилактического характера для пациентов и здоровых носителей мутации.

Исследование имеет ряд ограничений. Данные собирались ретроспективно, поэтому значительная часть информации о наследственном анамнезе была утеряна. Следовательно, доля пациентов с отягощен-

ным семейным анамнезом и отрицательным результатом ПЦР-теста заведомо выше, чем 13,6%, полученных в нашем исследовании.

Критерии тестирования пациентов на наследственные мутации в случае диагноза рак молочной железы на период проведения исследования не были стандартизированы. Поэтому нельзя считать, что результаты тестирования в полной мере отражают всю популяцию пациентов с диагнозом РМЖ, равно как и нельзя считать, что они отражают популяцию с повышенным риском наличия BRCA1/2-мутации.

Выводы

Частота мутаций в генах BRCA1/2, выявленных методом ПЦР у пациентов с диагнозом РМЖ и РЯ в ГБУЗ «СПб КНпЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова», не соответствует данным, приводимым в международной медицинской литературе. Значительная часть пациентов, отрицательных на наличие мутации методом ПЦР, обладает характеристиками, указывающими на вероятность носительства мутации, и определенно нуждается в проведении тестирования методом секвенирования нового поколения.

Список литературы

1. Van der Kolk D.M., De Bock G.H., Leegte B.K., Schaapveld M., et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 124, № 3. – P. 643–51.
2. Ferla R., Calò V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carreca I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann Oncol.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 93–8.
3. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., Romanko A.A., Ni V.I., Bakaeva E.Kb., Gorustovich O.A., Bizin I.V., Imyanitov E.N. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations // *Fam Cancer.* – 2022. – Vol. 21.
4. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T., Wokolorczyk D., Kashyap A., et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland // *Int J Cancer.* – 2019. – Vol. 145, № 12. – P. 3311–3320.
5. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Sberina N.Y., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Buslov K.G., Shilov E.S., Togo A.V., Bit-Sava E.M., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Fam Cancer.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 281–286.
6. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Nienke van der Stoep, Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // Elsevier Ireland Ltd. *Fam.* – 2010. – Vol. 6. – P. 281–286.
7. Frey M.K., Absan M.D., Bergeron H., Lin J., Li H., et al. Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. // *J Clin Oncol.* – 2022.
8. Tuffaba H.W., Mitchell A., Ward R.L., Connelly L., Butler J.R., et al. Cost-effectiveness analysis of germ-line BRCA testing in women with breast cancer and cascade testing in family members of mutation carriers // *Genet Med.* – 2018. – Vol. 20. – P. 985–994.
9. Committee on Gynecologic Practice: ACOG Committee Opinion № 727: Cascade testing: Testing women for known hereditary genetic mutations associated with cancer // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 131. – P. 31–34.
10. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J., Cutress R.I., Greville-Heygate S., et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 169–180.
11. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer // *Am J Hum Genet.* – 2001. – Vol. 68. – P. 700.
12. Couch F.G., Shimelis H., Hu G., Hart S.H., Polley E.C., et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 190.
13. Tung N., Battelli C., Allen B., Kaldate R., Bhatnagar S., et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, № 25.
14. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol. 121. – P. 353.
15. Robson M.E., Bradbury A.R., Arun B., Domchek S.M., Ford J.M., et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 3660.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2022. – [Electronic source]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed on April 26, 2022.
17. American Society of Breast Surgeons Consensus Guideline on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer. – [Electronic source]. – URL: <http://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Genetic-Testing-for-Hereditary-Breast-Cancer.pdf>. Accessed on August 27, 2019.

References

1. Van der Kolk D.M., De Bock G.H., Leegte B.K., Schaapveld M., et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(3): 643-51.
2. Ferla R., Calò V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carreca I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol.* 2007; 18(6): 93-8.
3. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., Romanko A.A., Ni V.I., Bakaeva E.Kh., Gorustovich O.A., Bizin I.V., Imyanitov E.N. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations. *Fam Cancer.* 2022; 21.
4. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T., Wokolorczyk D., Kashyap A., et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer.* 2019; 145(12): 3311-3320.
5. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Sherina N.Y., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Buslov K.G., Shilov E.S., Togo A.V., Bit-Sava E.M., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Fam Cancer.* 2007; 6(3): 281-286.
6. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Nienke van der Stoep, Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. Elsevier Ireland Ltd. *Fam.* 2010; 6: 281-286.
7. Frey M.K., Absan M.D., Bergeron H., Lin J., Li H., et al. Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2022.
8. Tuffaha H.W., Mitchell A., Ward R.L., Connelly L., Butler J.R., et al. Cost-effectiveness analysis of germ-line BRCA testing in women with breast cancer and cascade testing in family members of mutation carriers. *Genet Med.* 2018; 20: 985-994.
9. Committee on Gynecologic Practice: ACOG Committee Opinion № 727: Cascade testing: Testing women for known hereditary genetic mutations associated with cancer. *Obstet Gynecol.* 2018; 131: 31-34.
10. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J., Cutress R.I., Greville-Heygate S., et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 169-180.
11. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 700.
12. Couch F.G., Shimelis H., Hu G., Hart S.H., Polley E.C., et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 190.
13. Tung N., Battelli C., Allen B., Kaldate R., Bhatnagar S., et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer.* 2015; 121(25).
14. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 121: 353.
15. Robson M.E., Bradbury A.R., Arun B., Domchek S.M., Ford J.M., et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3660.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf Accessed on April 26, 2022.
17. American Society of Breast Surgeons Consensus Guideline on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer. Available at: <http://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Genetic-Testing-for-Hereditary-Breast-Cancer.pdf>. Accessed on August 27, 2019.