

Оригинальная статья | Original article



3.1.6 — Онкология, лучевая терапия

УДК 616-006

<https://doi.org/10.52420/umj.23.4.7><https://elibrary.ru/BSTTCA>

Собственный опыт использования секвенирования нового поколения в диагностике *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы

Роман Алексеевич Аристов¹✉, Александр Владимирович Дорофеев¹,
Денис Александрович Демидов², Григорий Анатольевич Цаур^{3,4},
Маргарита Ивановна Магдалянова¹, Владислав Владимирович Петкау^{1,3}

¹ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

² Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ R4ristov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Среди онкологической заболеваемости в России рак молочной железы (РМЖ) систематически занимает лидирующее место. При этом, по данным разных авторов, наследственные формы новообразований встречаются у 2–8 % больных. Из них около 30 % связано с патогенными вариантами в генах *BRCA1* и *BRCA2*. С начала 2023 г. для более эффективного выявления *BRCA*-ассоциированного РМЖ пациентки Свердловского областного онкологического диспансера обследованы методом секвенирования нового поколения (NGS) для проведения необходимых профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

Цель исследования — оценка эффективности секвенирования нового поколения по сравнению с тестами полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценка актуальности существующей ПЦР-панели.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов молекулярно-генетического тестирования 132 больных РМЖ от 29 до 66 лет, соответствующих критериям исследования герминальных патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*, отраженных в клинических рекомендациях Минздрава России по этой нозологии. На первом этапе биологический материал всех больных протестирован ПЦР-методом в режиме реального времени для поиска частых патогенных вариантов. При отрицательном результате пациентки направлялись на исследование NGS-методом для поиска редких генетических вариантов.

Результаты и обсуждения. Исследование частых патогенных вариантов генов *BRCA1/2* ПЦР-методом в режиме реального времени показало наличие так называемых мутаций основателей у 3,0 % больных. Поиск редких герминальных вариантов NGS-методом позволил выявить патогенные варианты гена еще у 25 больных (18,9 % обследованных этим методом). Чувствительность NGS оказалась более чем в 2 раза выше.

Заключение. С учетом более агрессивного течения наследственных форм РМЖ, раннего возраста манифестации заболевания, большого количества редких мутаций на территории Свердловской области и высокой вероятности передачи их детям необходима разработка программ динамического наблюдения и обследования родственников для своевременной диагностики и наиболее эффективного лечения.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, гены *BRCA1* и *BRCA2*, полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование нового поколения (NGS), трижды негативный рак молочной железы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Свердловского областного онкологического диспансера (протокол № 12 от 18 декабря 2023 г.); одобрение и процедура проведения протокола получена согласно принципам Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Собственный опыт использования секвенирования нового поколения в диагностике BRCA-ассоциированного рака молочной железы / Р.А. Аристов, А.В. Дорофеев, Д.А. Демидов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 4. С. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BSTTCA>.

Own Experience of Using Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of BRCA-Associated Breast Cancer

Roman A. Aristov¹✉, Alexander V. Dorofeev¹, Denis A. Demidov², Grigoriy A. Tsaur^{3,4}, Margarita I. Magdalyanova¹, Vladislav V. Petkau^{1,3}

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

² Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ R4ristov@yandex.ru

Abstract

Introduction. Breast cancer systematically occupies a leading place among cancer incidence in Russia. Moreover, hereditary forms of tumors occur in 2–8 % of patients. Almost 30 % are associated with pathogenic variants in the BRCA1/2 genes. Since the beginning of 2023, patients with BRCA-associated breast cancer at the Sverdlovsk Regional Oncology Center have been examined using next-generation (NGS) sequencing to carry out the necessary preventive, diagnostic and treating measures.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of next-generation sequencing in comparison with polymerase chain reaction (PCR) tests and to assess the relevance of the existing PCR panel.

Materials and methods. This work is based on an analysis of the results of molecular genetic testing of 132 breast cancer patients aged 29 to 66 years. Firstly, the biological material of all patients was tested using the polymerase chain reaction in real time method to search for frequent pathogenic variants. If the result was negative, patients were referred for a study using next-generation sequencing to look for rare variants.

Results and discussions. A study of common pathogenic variants of the BRCA1/2 genes using real-time PCR showed the presence of “founder mutations” in 3.0 % of patients. The search for rare pathogenic germline variants using NGS made it possible to identify pathogenic gene variants in another 25 patients (18.9 % of examined).

Conclusion. Taking into account the more aggressive course of hereditary forms of breast cancer, the early age of manifestation of the disease, a lot of rare mutations in the Sverdlovsk region and high probability of transmitting them to children, it is necessary to develop follow-up programs of relatives for the purpose of timely diagnosis and treatment.

Keywords: hereditary breast cancer, BRCA1 and BRCA2 genes, polymerase chain reaction (PCR), next generation sequencing (NGS), triple-negative breast cancer

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Sverdlovsk Regional Oncology Center (protocol No. 12 dated 18 December 2023); approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

For citation: Aristov RA, Dorofeev AV, Demidov DA, Tsaur GA, Magdalyanova MI, Petkau VV. Own experience of using next-generation sequencing in the diagnosis of *BRCA*-associated breast cancer. *Ural Medical Journal*. 2024;23(4):7–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BSTTCA>.

© Аристов Р. А., Дорофеев А. В., Демидов Д. А., Цаур Г. А., Магдалянова М. И., Петкау В. В., 2024

© Aristov R. A., Dorofeev A. V., Demidov D. A., Tsaur G. A., Magdalyanova M. I., Petkau V. V., 2024

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России рак молочной железы (РМЖ) ежегодно занимает лидирующую позицию, и показатели имеют неуклонную тенденцию к росту из года в год. Так, в 2015 г. в стране зарегистрировано 66,4 тыс. новых случаев заболевания, в 2016 г. — 68,2 тыс., а в 2022 г. — 77,0 тыс. [1]. На долю наследственных форм заболевания приходится, по разным данным, от 2 до 10 % [2–4], что обуславливает необходимость раннего тестирования для проведения адекватных диагностических и лечебных мероприятий, выбора верной тактики ведения этой категории пациентов.

Механизм развития наследственных злокачественных новообразований молочных желез связан с мутациями в ряде выявленных генов, играющих роль генов-супрессоров, поддерживающих стабильность генома (*CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *PTEN*, *TP53* и др.) [5–7]. Ведущая же роль отведена генам *BRCA1* и *BRCA2* (от *англ.* Breast Cancer — РМЖ) [8]. На их долю приходится до 50 % наследственных форм заболеваний. В 1990-е гг. картирование этих генов позволило лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе биологии наследственных форм РМЖ и рака яичников, а также показало прямую зависимость между наличием мутантных генов и повышенным риском злокачественных новообразований поджелудочной, предстательной желез, желудка и др. [9]. Продукты этих генов, состоящие из белков, играют важную роль в процессе восстановления двунитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с помощью гомологичной рекомбинации. *BRCA1* также контролирует деление клеток, процесс синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) и изменение структуры хроматина. Возможно, он является частью комплекса белков, связанных с РНК-полимеразой II. Для обоих генов выявлены вариации в последовательности нуклеотидов, которые могут влиять на нормальную работу их белковых продуктов [10].

При наличии дефекта в генах РМЖ возникает дефицит репарации ДНК, что способствует быстрому накоплению мутаций. При вовлечении в этот процесс генов-супрессоров клетка может дать начало опухолевому клону. Так, известно, что кумулятивный риск развития РМЖ у пациенток-носительниц мутации *BRCA1/2* к 70 годам жизни достигает 72 % [11]. Также повышенный риск рака контрлатеральной молочной железы достигает 63 % через 25 лет после обнаружения первого случая РМЖ (против 11 % в общей популяции) [12].

Однако недостаточная репарация ДНК создает уникальную возможность для терапии — такие опухоли оказываются чувствительны к агентам, повреждающим ДНК: производным платины, митомицину, а также ингибиторам белка PARP¹, который тоже участвует в процессе восстановления ДНК [13]. Это свойство позволяет в условиях клинической практики не только правильно и своевременно диагностировать злокачественный процесс

¹ PARP — поли(аденозиндифосфатрибоза)-полимераза (*англ.* poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase).

у пациентов с патогенными вариантами генов *BRCA1/2*, но и воздействовать на развитие заболевания путем назначения современных лекарственных препаратов, которые влияют на контрольные точки.

В настоящее время в России отсутствуют программы индивидуализированного подхода к генетической диагностике. В связи с этим в рутинной клинической практике при подозрении на наследственный фактор используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени как наиболее быстрый, доступный и недорогой. Однако сегодня идентифицировано около 3500 возможных мутаций [14]. Основным недостатком ПЦР-метода становится ограниченность исследования, поскольку невозможно разработать такого рода панель [15]. Компромиссным решением стало изучение наиболее часто встречающихся среди определенной популяции патогенных вариантов гена, так называемых мутаций основателей, встречающихся в 85–90 % случаев [16]. В связи с большим количеством народностей, отличных от славянской, проживающих на территории России, в частности в Свердловской области, встает вопрос о распространенности редких для наших территорий мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Цель исследования — сравнение эффективности методов диагностики наследственных патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*, оценка актуальности существующей ПЦР-панели с учетом распространенности редких патогенных вариантов в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы

С начала 2023 г. по февраль 2024 г. в Свердловском областном онкологическом диспансере обследовано 770 пациентов с злокачественными новообразованиями молочных желез различных стадий методом ПЦР в реальном времени для выявления частых герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Критерии включения: ранний РМЖ (до 45 лет), пациенты с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы), тройной негативный биологический тип опухоли у пациентов до 60 лет, первично-множественные формы заболевания, в т. ч. метакронные и синхронные процессы, рак грудной железы у мужчин.

Исследование проводилось как среди пациентов, у которых заболевание диагностировано впервые, так и среди тех, кто ранее уже проходил лечение от злокачественных новообразований молочной железы. Генетический материал получали из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов для детекции генетических полиморфизмов «АмплиСенс Пироскрин BRCA-скрин». Исследованы 5 участков гена *BRCA1*, на которые приходится большая часть сообщений о риск-ассоциированных вариантах (185delAG (rs80357783), 300T>G (C61G, rs28897672), 2080delA (rs80357522), 4153delA (rs80357711), 5382insC (rs80357906)), и 1 участок гена *BRCA2* с наиболее частым проявлением (6174delT (rs80359550)) [17].

На втором этапе из полученной когорты отобрано 132 пациента с двумя или более критериями включения и отрицательными ПЦР-тестами. Отобранные больные направлены на исследование генов *BRCA1* и *BRCA2* методом секвенирования нового поколения (англ. Next Generation Sequencing, NGS) для поиска редких патогенных вариантов. Стоит отметить, что целью было исследование герминальных мутаций, в связи с чем генетический материал забирался из периферической крови.

Полученные результаты сопоставлены для оценки распространенности наследственных форм РМЖ в Свердловской области, эффективности существующей ПЦР-панели, необходимости внедрения NGS в широкую клиническую практику.

Результаты и обсуждения

В результате ПЦР-диагностики участников исследования выявлено, что 22 пациентки (2,9 % обследованных) имели четыре полиморфных варианта гена. При этом не обнаружено одновременного носительства нескольких полиморфизмов. В подавляющем большинстве случаев обнаружена инсерция 5382insC (rs80357906), у 3 пациенток — миссенс-вариант C61G (T300G, rs28897672), у 2 — мутация с.1961delA (2080delA, rs80357522), у 1 — с. 5161C>T (rs878854957). Примечательно, что средний возраст пациенток с выявленными патогенными вариантами генов составил 43 года, что соответствует общемировым данным [18, 19]. Еще одной особенностью стал тот факт, что мутация *BRCA2* (6174delT) не выявлена ни разу. Это может быть связано с тем, что изначально этот патогенный вариант был характерен для евреев-ашкенази, проживавших, согласно современным представлениям, на Ближнем Востоке и переселившихся в Европу, миновав Центральную Россию. В связи с этим такой вариант мутации вряд ли можно считать подходящим под феномен основателя в Уральском регионе.

В подгруппе пациентов, исследованных методом NGS, герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* выявлены у 25/132 пациентов (18,9 % обследованных). Каждый выявленный патогенный вариант был полиморфен. Таким образом, методика NGS оказалась более чем в 2 раза чувствительнее ПЦР (рис. 1). Суммарно за указанный период в Свердловской области обнаружено 47 пациентов (6,1 % обследованных) с герминальными мутациями генов *BRCA1/2*.

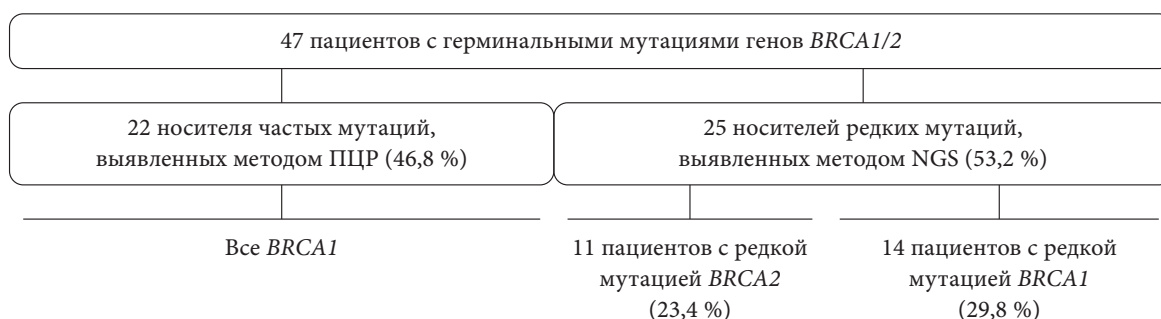


Рис. 1. Сравнительная картина чувствительности методов выявления герминальных мутаций *BRCA1* и *BRCA2*

Главной особенностью стало обнаружение большого количества патогенных вариантов *BRCA2* методом NGS, которые в сумме составили 23,4 % от всех выявленных мутаций, что, несомненно, является преимуществом NGS. Еще одной сильной стороной стала возможность поиска мутантных генов гомологичной рекомбинации (англ. Homologous Recombination Repair, *HRR*), ответственных за восстановление одно- и двунитевых разрывов. В ряде случаев при проведении NGS в панель исследования были включены вышеуказанные гены, что позволило обнаружить 3 патогенных варианта в гене *CHEK2* и 2 патогенных варианта гена *ATM*. Известно, что эти гены (также *PALB2*, *PTEN*, *TP53*) кратно повышают риск

развития злокачественных процессов молочной и предстательной желез, сарком мягких тканей и др., обуславливая наследственные онкологические синдромы [20]. Конечно, оценить распространенность мутаций в генах гомологичной рекомбинации возможно только после разработки четких критериев и при наличии ресурсов. В клинической практике подобная информация может позволить своевременно диагностировать злокачественные процессы различных локализаций, способствуя наиболее эффективному лечению.

При подсчете распределения выявленных наследственных форм РМЖ по биологическим подтипам необходимо было оценить патогенные варианты генов *BRCA1* и *BRCA2* раздельно. Анализируя иммуногистохимические исследования пациентов с патогенными вариантами в гене *BRCA1* отмечено превалирование тройного негативного подтипа опухолей над люминальными (рис. 2). Из особенностей можно отметить обнаружение у 3/36 (8,3%) пациенток опухолей с HER2/neu позитивным статусом, что, согласно общепринятым данным, является редкой находкой [21].

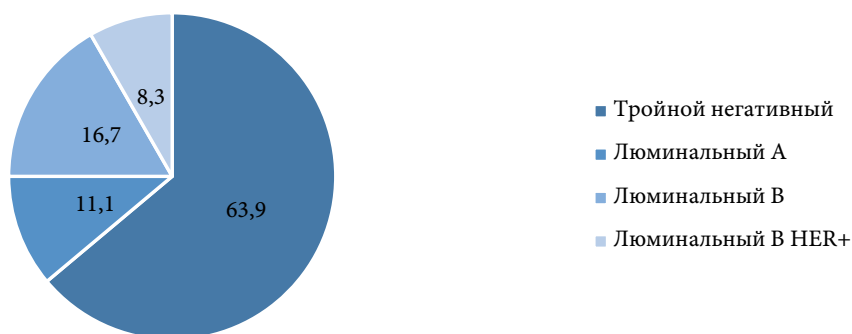


Рис. 2. Распределение опухолей по биологическим подтипам у пациентов с герминальными мутациями *BRCA1*, %

При исследовании подобным образом пациентов с патогенными вариантами в гене *BRCA2* складывается противоположная картина. В нашем случае люминальные подтипы количественно превосходят базальноподобный рак [22]. Однако не стоит преуменьшать частоту встречаемости последнего (4/11 пациенток (36,3%)) (рис. 3).

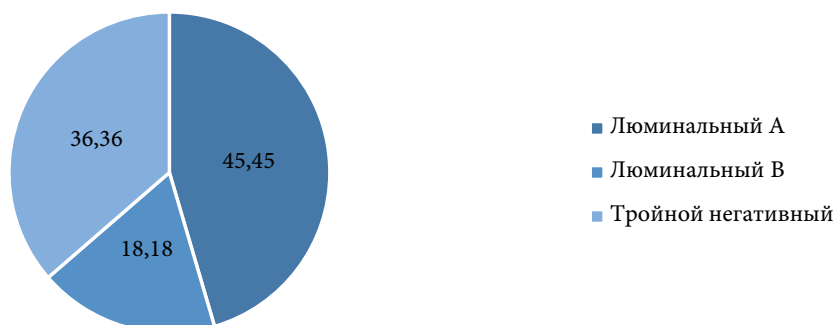


Рис. 3. Распределение опухолей по биологическим подтипам у пациентов с герминальными мутациями *BRCA2*, %

В клинической практике заболевание у пациентов с патогенными генетическими вариантами в гене *BRCA2* протекает схоже с общей популяцией в связи с более частой встреча-

емостью гормонозависимых типов опухолей. Факторами, способствующими направлению пациента на генетическую диагностику, остаются лишь ранний возраст дебюта заболевания и отягощенный наследственный анамнез. Однако и при наличии этих факторов риска наследственного процесса, как показывает практика, базовое исследование методом ПЦР, рекомендованное клиническими протоколами, будет неэффективно, поскольку патогенные варианты гена *BRCA2* среди всех пациенток полиморфны. Именно поэтому в рамках отделения опухолей молочной железы и кожи Свердловского областного онкологического диспансера принят простой и логичный алгоритм генетической диагностики. При наличии показаний, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, пациентки направляются на тестирование методом ПЦР. В случае отрицательного результата все они получают направление на тестирование методом высокопроизводительного секвенирования для поиска редких вариантов патологии.

Неоспоримым и крайне перспективным преимуществом NGS является возможность исследования соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, которое может в ближайшее время найти применение в клинической практике, согласно сообщениям Национальной сети по борьбе с раком (англ. National Comprehensive Cancer Network) и Европейского общества медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology). В настоящее время активно проводятся исследования эффективности ингибиторов PARP у пациентов с патогенными соматическими вариантами генов *BRCA1/2* и герминальными вариантами в генах *HRR*. Несмотря на сообщения о большей чувствительности наследственных форм заболевания к производным платины и PARP-ингибиторам по сравнению с *BRCA1/2*-подобными спорадическими новообразованиями, эта тема представляет особый интерес в современной фармакотерапии опухолей молочной железы [23, 24]. В связи с разнородностью соматических патогенных вариантов разработка ПЦР-панелей такого типа не представляется возможной. Именно метод NGS позволяет диагностировать у пациентов приобретенные патологии в генах *BRCA1/2*.

Большое число исследований и метаанализов по оценке эффективности терапии PARP-ингибиторами при наличии герминальных и соматических патогенных вариантов *BRCA1/2* стало возможным благодаря методу высокопроизводительного секвенирования. В настоящее время получены положительные результаты лечения ингибиторами PARP у пациентов с распространенными формами заболевания и соматическими мутациями в генах *BRCA1/2* и *PALB2* [25, 26]. Именно поэтому терапия ингибиторами PARP вошла в клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии как возможная опция лечения второй линии для пациентов с метастатическим РМЖ, ассоциированным с патогенными вариантами как наследственного, так и приобретенного характера. Такая опция стала возможной благодаря стремительно развивающимся методам диагностики злокачественных новообразований.

Заключение

Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* являются самой частой причиной развития наследственного РМЖ. В Свердловской области за 2023 г. выявлено 47 пациентов (6,1 %) с установленным диагнозом злокачественного новообразования молочной железы с герминальными патогенными вариантами в генах *BRCA1/2*. Высокая генетическая предрасположенность к широкому спектру злокачественных новообразований других локализаций, таких как рак яичников, предстательной и поджелудочной желез и др., обуславливает необ-

ходимость выполнения ДНК-диагностики у всех пациентов с клиническими признаками, подозрительными в отношении наследственных форм онкологических заболеваний [13]. Благодаря стремительному развитию молекулярно-генетических технологий ДНК-тестирование с каждым годом становится все более доступной опцией для пациентов онкологического профиля, что способствует своевременному формированию полноценной картины о природе заболевания и оценке прогностических факторов.

При оценке эффективности существующих методов генетической диагностики мы пришли к выводу о более чем двукратном преимуществе NGS в чувствительности, сравнивая с ПЦР-диагностикой. Помимо этого, обнаружено, что включенный в панель ПЦР ген *BRCA2* не встречается в патогенном варианте в популяции Свердловской области. Результаты NGS-тестирования показали, что патогенные варианты в этом гене встречаются часто, но при этом крайне полиморфны. В связи с этим определен алгоритм, согласно которому пациенты, подходящие под критерии клинических рекомендаций Минздрава России, с невыявленными методом ПЦР патогенными вариантами генов *BRCA1/2* в обязательном порядке направляются на NGS-диагностику.

С учетом неуклонного роста заболеваемости злокачественными новообразованиями, активным развитием лекарственной терапии, позволяющей увеличить продолжительность жизни пациентов, накопление герминальных мутаций в популяции неизбежно.

Выявление носительства наследственных патогенных вариантов генов *BRCA1/2* позволяет сформировать персонализированный подход к лечению, составить индивидуальную программу профилактики и скрининга для раннего выявления злокачественных новообразований как для пациента, так и для его здоровых родственников. Широкое распространение редких наследственных патогенных вариантов генов *BRCA1/2* требует более внимательного подхода к генетической диагностике у пациентов с первично выявленными онкологическими заболеваниями, а также внедрения бесплатных программ обследования здоровых родственников методом NGS или прицельного ПЦР-исследования, разработки алгоритма скрининговых мероприятий для ранней диагностики злокачественных опухолей основных органов-мишеней [27]. Активное развитие фармакотерапии и методов генетического обследования позволяет находить контрольные точки и влиять на течение заболевания у пациентов с истощенным потенциалом.

Такой подход является важным этапом на пути к снижению заболеваемости и улучшению показателей выживаемости больных РМЖ в России.

Список источников | References

1. Merabishvili VM. The state of cancer care in Russia: Breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Problems in Oncology*. 2022;68(3):286–293. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>.
2. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):428–439. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913948>.
3. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(7):465–471. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>.
4. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Aleksakhina SN, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast

- cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(1):229–235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
5. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: Practical pursuit for clinical translation. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(6):1723–1731. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2256-z>.
 6. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and Rad51D. *The Breast*. 2022;65:32–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.003>.
 7. Golotyuk MA, Berezhnoj AA, Kazanceva NV, Dorofeev AV, Borzunova TI. Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):126–136. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>.
 8. Laptev SA, Korzhenevskaya MA, Imyanitov EN. Molecular-genetic “portrait” of breast cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2017;24(2):12–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1607418120172421222>.
 9. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clinical Genetics*. 2015;87(5):411–418. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12497>.
 10. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M, Hara A. Molecular trajectory of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00361>.
 11. Scott CL, Jenkins MA, Southey MC, Davis TA, Leary JA, Easton DF, et al. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. *Human Genetics*. 2003;112(5–6):542–551. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0908-6>.
 12. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. (eds.). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: <https://pubmed.gov/20301425>.
 13. Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2021;19(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00193-y>.
 14. Danishevich AM, Zhukova LG, Vorontsova MV, Lisitsa TS, Litvinova MM, Bodunova NA, et al. Personalized management of patients with brca1/2-associated breast cancer: From diagnosis to treatment. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):328–335. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17081>.
 15. Imyanitov E, Filipenko M, Kekeyeva T, Demidova I. Practical aspects of BRCA1/2 testing: Position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Problems in Oncology*. 2022;68(3):260–266. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266>.
 16. Kurian AW. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: Distribution and clinical implications. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010;22(1):72–78. DOI: <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e328332dca3>.
 17. Gulyan IS, Chernysheva NYu, Stenkova AM, Nevozhay VI, Isaeva MP. Breast cancer: Risk-associated mutations of the brca1 gene for screening Primorye residents. *Pacific Medical Journal*. 2018;(1):44–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47>.
 18. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al.; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012;21(1):134–147. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0775>.
 19. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Relationship of patients’ age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Research*. 2005;7(4): R465. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1025>.
 20. Parkes A, Arun BK, Litton JK. Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes. *The Oncologist*. 2017;22(6):655–666. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0430>.
 21. Lang GT, Shi JX, Hu X, Zhang CH, Shan L, Song CG, et al. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. *International Journal of Cancer*. 2017;141(1):129–142. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30692>.
 22. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænkholm AV, Bak M, Lykkesfeldt AE, et al. Classifications within molecular subtypes enables identification of BRCA1/BRCA2 mutation carriers by RNA tumor profiling. *PLoS One*. 2013;8(5):e64268. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064268>.
 23. Panzarino NJ, Kraiss JJ, Cong K, Peng M, Mosqueda M, Nayak SU, et al. Replication gaps underlie BRCA deficiency and therapy response. *Cancer Research*. 2021;81(5):1388–1397. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1602>.
 24. Yi M, Dong B, Qin S, Chu Q, Wu K, Luo S. Advances and perspectives of PARP inhibitors. *Experimental Hematology & Oncology*. 2019;8:29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-019-0154-9>.

25. Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: A Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):507. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06948-5>.
26. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(36):4274–4282. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>.
27. Snigireva GP, Romyantseva VA, Novikova EI, Novitskaya NN, Telysheva EN, Khazins ED, et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):54–65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-002>.

Информация об авторах

Роман Алексеевич Аристов — онколог отделения опухолей молочной железы и опухолей кожи, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: R4ristov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9197-766C>

Александр Владимирович Дорофеев — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: avdonco@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4610-2120>

Денис Александрович Демидов — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель министра, Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия.

E-mail: P18193@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5139-5379>

Григорий Анатольевич Цаур — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsaur@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Маргарита Ивановна Магдалянова — заведующий онкологическим отделением № 1 (отделением общей онкологии), Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: breastcancer2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-2775>

Владислав Владимирович Петкау — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vpetkau@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Information about the authors

Roman A. Aristov — Oncologist of the Department of Breast Tumors and Skin Tumors, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: R4ristov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9197-766C>

Alexander V. Dorofeev — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: avdonco@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4610-2120>

Denis A. Demidov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Minister, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: P18193@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5139-5379>

Grigoriy A. Tsaurov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping, and Pathomorphology, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsaurov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Margarita I. Magdalyanova — Head of Oncology Department No. 1 (Department of General Oncology), Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: breastcancer2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-2775>

Vladislav V. Petkau — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vpetkau@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Рукопись получена: 11 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 15 августа 2024. Принята к публикации: 21 августа 2024.

Received: 11 April 2024. Revised: 15 August 2024. Accepted: 21 August 2024.