



Оригинальное исследование
УДК 61.615.21/26
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-2>

РАЗНООБРАЗИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2 У ПАЦИЕНТОВ С СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE I-IV СТАДИЙ

Варвара Николаевна Журман^{1✉}, Екатерина Валерьевна Елисеева², Людмила Семеновна Матюшкина³, Светлана Геннадьевна Рычкова⁴, Татьяна Андреевна Невежкина⁵

^{1✉}Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия, varvara2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6927-3336>

^{1,2,3,5}Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

²yeliseeff23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

³doctor-lsm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5404-4215>

⁵tanya.ru9292@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9165-3511>

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия, S.G. Rychkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5190-8797>

Аннотация. Обследование пациенток с серозным раком яичников high-grade I-IV стадии на наличие мутации в генах BRCA1/2, является актуальным направлением в онкогинекологии.

Анализ распространенности и вариаций мутации в генах BRCA1/2 при серозном раке яичников I-IV стадии.

В исследование включено 362 пациентки с серозным раком яичников high-grade I-IV стадии, проходивших лечение и обследование в Приморском краевом онкологическом диспансере в период с 2016 по 2021 гг. Обследование на мутацию в генах BRCA1/2 выполнено в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>). Изучались образцы ДНК из лейкоцитов и фиксированных в формалине и залитых в парафин (FFPE) тканей опухоли пациенток, содержащие не менее 20 % опухолевых клеток.

За указанный период обследовано 362 (100 %) пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I – IV стадии на наличие мутаций в генах BRCA1/2. Из них методом секвенирования обследовано 90,7 % пациенток, остальные методом ПЦР. BRCA1 мутация выявлена у 24,2 % пациенток, BRCA2 у 3,4 % пациенток. Все пациентки с наличием мутации в генах BRCA1/2 распределены согласно спектра патогенных мутаций. Установлена наиболее часто встречаемая мутация с.5266dupC (46,5 % случаев у пациенток, от общего числа обнаруженных мутаций BRCA1). Мутации с.4035delA, с.68_69delAG и с.1961delA зарегистрированы в 10,5 %, 5,8 % и 4,6 % случаев соответственно. Среди BRCA2 положительных носителей наиболее часто встречалась делеция нуклеотида T с.6174delT (41,7 % случаев).

Обследование пациенток методом секвенирования позволяет увеличить выявляемость генетических нарушений BRCA1/2 на 15-17 %. У пациенток, на территории Российской Федерации, наиболее часто встречается мутация BRCA1 – 5 382 ins C, которая составляет 68 %, в то же в исследовании OVATAR установили встречаемость редких мутаций в половине случаев, что согласуется с полученными нами данными исследования. Рак яичников, ассоциированный с BRCA, имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз для пациенток, однако, учитывая высокую чувствительность к противоопухолевым средствам, производных платины, сохраняется ответ на цитостатическое лечение более длительное время.

Ключевые слова: серозный рак яичников high-grade, BRCA1/2 мутация, секвенирование, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Разнообразие мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток с серозным раком яичников high-grade I-IV стадий / В.Н. Журман, Е.В. Елисеева, Л.С. Матюшкина и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 13-18. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-2>.



DIVERSITY OF MUTATIONS IN BRCA1/2 GENES IN PATIENTS STAGE I-IV SEROUS OVARIAN CANCER

Varvara N. Zhurman^{1✉}, Ekaterina V. Eliseeva², Luydmila S. Matyushkina³, Svetlana G. Rychkova⁴,
Tatyana A. Nevezhkina⁵

^{1✉}Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

^{1,2,3,5}Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

²yeliseeff23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

³doctor-lsm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5404-4215>

⁵tanya.ru9292@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9165-3511>

⁴National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina, Moscow, Russia,

S.G. Rychkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5190-8797>

Abstract. Examination of patients with high-grade I-IV stage serous ovarian cancer for the presence of a mutation in the BRCA1/2 genes is an urgent direction in oncogynecology.

Aim – analysis of the prevalence and variations of mutation in BRCA1/2 genes in stage I-IV serous ovarian cancer.

The study included 362 patients with high-grade I-IV stage serous ovarian cancer who underwent treatment and examination at the Primorsky Krai Oncological Dispensary in the period from 2016 to 2021. Examination for a mutation in the BRCA1/2 genes was performed within the framework of the program «Improvement of molecular genetic diagnostics in the Russian Federation in order to increase the effectiveness of antitumor treatment» (<http://www.cancergenome.ru>). DNA samples from leukocytes (n=362) and formalin-fixed and paraffin-coated (FFPE) tumor tissues (n=362) of patients containing at least 20 % of tumor cells were studied.

During this period, 362 (100 %) patients with high-grade I-IV stage serous ovarian carcinoma were examined for the presence of mutations in the BRCA1/2 genes. Of these, 90,7 % of patients were examined by sequencing, the rest by PCR. BRCA1 mutation was detected in 24,2 % of patients, BRCA2 in 3,4 % of patients. All patients with a mutation in the BRCA1/2 genes are distributed according to the spectrum of pathogenic mutations. The most frequent c.5266dupC mutation was present in 46,5 % of patients, out of the total number of BRCA1 mutations detected. Mutations c.4035delA, c.68_69delAG and c.1961delA and amounted to 10,5 %, 5,8 % and 4,6 %, respectively. Among BRCA2 positive carriers (n=19), deletion of the nucleotide T C.6174delT was most common in 41,7 % of patients.

Sequencing examination of patients makes it possible to increase the detection of BRCA1/2 genetic disorders by 15-17 %. In patients in the Russian Federation, the BRCA1 – 5 382 ins C mutation is most common, which is 68 %, at the same time, the OVATAR study found the occurrence of rare mutations in half of the cases, which is consistent with the study data we received. Ovarian cancer associated with BRCA has an aggressive course and an unfavorable prognosis for patients, however, given the high sensitivity to antitumor agents derived from platinum, the response to cytostatic treatment persists for a longer time.

Keywords: high-grade serous ovarian cancer, BRCA1/2 mutation, sequencing, overall survival, progression-free survival

For citation: Diversity of mutations in BRCA1/2 genes in patients stage I-IV serous ovarian cancer / V.N. Zhurman, E.V. Eliseeva, L.S. Matyushkina, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 3. – P. 13-18. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-2>.

Гены BRCA1/2 достаточно известны и ассоциируются с генетической формой рака молочной железы (PMЖ) и рака яичников (РЯ) [1]. Известно, что у женщин, носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2 в пять раз повышается риск развития PMЖ и в 10-30 раз повышает риск развития РЯ [2]. При мутации в гене BRCA 1 у женщин, риск развития PMЖ и РЯ выше, чем у женщин с мутацией в гене BRCA2 [3]. Гены BRCA1/2 участвуют в процессах восстановления ДНК (гомологичной рекомбинации), контроле клеточного цикла, ремоделировании хроматина, регуляции транскрипции и митоза [4]. BRCA-ассоциированный рак яичников в 40 % случаев наблюдается у пациентов без отягощенного наследственного анамнеза [5].

В исследование Bolton К. с соавторами включены 1 213 пациентов с раком яичников I-IV стадии, получивших лечение в период с 1987 по 2010 годы, у 909 пациенток имелась мутация в гене BRCA1 и у 304 пациентов мутация в гене BRCA2, у 2010 пациентов контрольной группы мутация в генах BRCA1/2 не выявлена. Выживаемость в течении пяти лет в группе пациенток с мутацией в гене BRCA 1 составила 44 %, в группе с мутацией в гене BRCA2 – 52 % и в группе пациентов с отсутствием мутации 35 % [6].

Гены BRCA являются генами-супрессорами опухоли, BRCA 1 имеет цитогенетическое местоположение 17q21 или q-плечо хромосомы 17 в положении 21. BRCA 2 имеет цитогенетическое местоположение



13q12.3 или q-плечо хромосомы 13 в положении 12.3. Оба гена продуцируют белки, способствующие восстановлению поврежденной ДНК, с сохранением стабильного генетического материала.

Мутации в гене BRCA1 обуславливают 50 % риска рака яичников при диагностике в возрастном периоде от 49 до 53 лет. Риск, связанный с мутациями BRCA2 несколько ниже, и доходит до 37 %, и проявляется в более позднем возрасте 55-58 лет. Фактически весь BRCA-связанный рак яичников имеет серозную морфологию высокой степени злокачественности [7, 8].

Материалы и методы

Объектом исследования стала группа из 362 пациенток женского пола, в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст 30,2±8,8 года) с установленным диагнозом – злокачественное новообразование яичника (серозная карцинома яичников высокой степени агрессивности I-IV стадии). Все женщины исследуемой группы проходили обследование, хирургическое и химиотерапевтическое лечение в ГБУЗ «ПКОД» в период с 2016 по 2021 гг.

Молекулярно-генетическое исследование на мутации в генах BRCA1 и BRCA2 выполнено в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>), на базе референтной лаборатории (Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук). Обнаружение мутаций искомым генов проводили в образцах ДНК из лейкоцитов (n=362) и тканей опухоли, фиксированных в формалине и залитых в парафин (FFPE) (n=362), содержащих не менее 20 % опухолевых клеток.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили с помощью набора «Проба-рапид-генетика» (ООО «ДНК-технология», Россия), основанного на термокоагуляции примесей с последующим осаждением. Выделение ДНК из тканей в парафиновых блоках проводили с помощью набора «Проба – ПК» (ООО «ДНК-технология», Россия), основанного на протеолизе белков протеиназой K и последующим устранением ингибирующих эффектов.

Аmplификацию целевых последовательностей ДНК проводили с помощью мультиплексной полимеразной-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием определенного числа пар ген-специфичных праймеров, несущих на 5'-концах универсальных последовательности и одной пары универсальных праймеров комплементарных указанному хвостам. Концентрацию таргетных продуктов ПЦР каждого образца определяли с помощью флуориметра с применением высокочувствительных флуоресцентных зондов, способных селективно связываться с целевыми молекулами ДНК (Qubit 2.0, Thermo Fisher Scientific, США). Данные анализируемых образцов объединяли в библиотеку в эквимольном соотношении. Концентрация суммарной библиотеки опреде-

Для восточно-славянской этнической группы определен ряд характерных значимых мутаций BRCA 1: 5382insC, 185delAG, 4153delA и BRCA 2, 6174delT, возникновение которых приводит к развитию РМЖ и РЯ. Также эти данные обуславливают развитие наследственного онкогенеза МЖ и РЯ, но возможно возникновение спорадических мутаций в ткани опухоли в процессе канцерогенеза [9].

Цель – анализ распространенности и вариаций мутации в генах BRCA1/2 при серозном раке яичников I-IV стадии.

ляли при помощи набора KAPA Library Quantification Kits (KAPABiosystems, США).

Секвенирование полученной библиотеки проводили с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) на приборе MiniSeq (Illumina, Великобритания) с использованием набора реагентов High Output Reagent Kit (Illumina, Великобритания). Данные секвенирования обрабатывали с использованием программы BRCA-analyzer [7]. При анализе данных NGS учитывали вариации последовательностей BRCA1 и BRCA2, зарегистрированных в ClinVar database as «Pathogenic» или «Likely pathogenic». Классификация вариантов на соматические и герминальные осуществляется при сравнении вариантов ДНК лейкоцитов и тканей опухоли: варианты, обнаруженные в ДНК лейкоцитов – герминальные; варианты, обнаруженные в ДНК ткани опухоли, но отсутствующие в лейкоцитах – соматические. Эталонные последовательности GenBank NM_007294.3 и NM_000059.3 использовали для анализа BRCA1 и BRCA2 соответственно. Номенклатуру мутаций описывали согласно Human Genome Variation Society [10]. Анализ влияния полиморфизмов генов BRCA1 и BRCA2 и аминокислотных замен на биологическую функцию белков выполняли с помощью биоинформатических инструментов – анализатор эффектов вариации PROtein (Protein Variation Effect Analyzer), США) и PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2).

Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы «IBM SPSS® V. 26».

За вышеуказанный период обследовано 362 (100 %) пациенток с серозной карциномой яичников high-grade I-IV стадии на наличие мутаций в генах BRCA1/2. Из них методом секвенирования обследовано 90,7 % пациенток, остальные методом ПЦР (рис. 1). BRCA1 мутация выявлена у 24,2 % пациенток, BRCA2 у 3,4 % пациенток (рис. 2).

Все пациенты с наличием мутации в генах BRCA1/2 распределены согласно, спектра патогенных мутаций. Установлено, что наиболее часто встречаемая мутация – c.5266dupC – обнаружена у 46,5 % пациенток, от общего числа обнаруженных мутаций BRCA1). Мутации c.4035delA, c.68_69delAG и c.1961delA зарегистрированы в 10,5 %, 5,8 % и 4,6 %

случаев соответственно. Среди BRCA2 положительных носителей наиболее часто встречалась делеция нуклеотида Т с.6174delТ (41,7 % случаев), результаты представлены в таблице 1.

Распространение по стадиям среди пациентов с мутацией в генах BRCA1/2 представлено на рисунке 3.

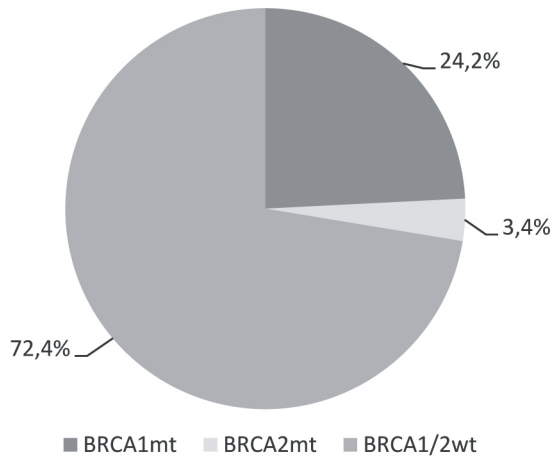


Рис 1. Методы обследования на мутацию в гене BRCA1/2

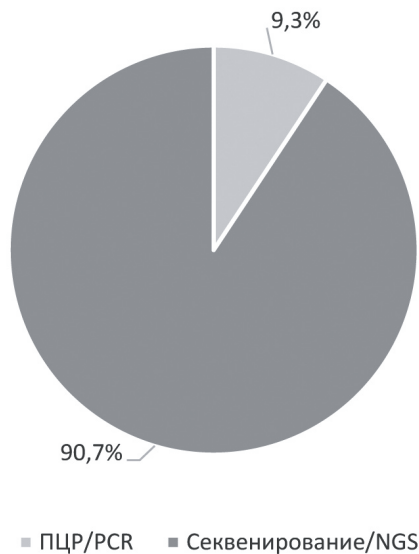


Рис 2. Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2

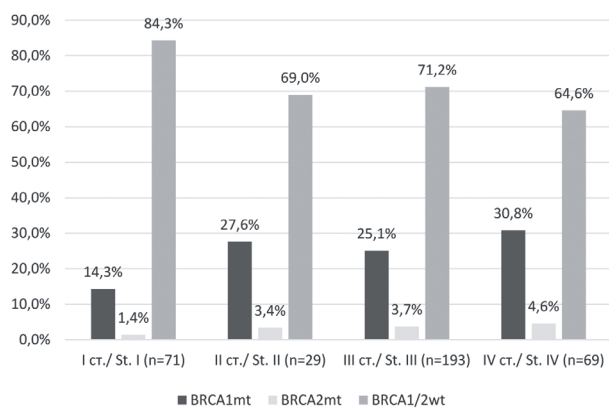


Рис 3. Распределение пациентов с серозным раком яичников high-grade I-IV стадии по стадиям

Таблица 1 – Разновидности патогенных мутаций в генах BRCA1/2 при серозной карциноме яичников high-grade

Тип мутаций Type of mutations	Количество, n/% Quantity, n/%
Мутации BRCA1 (n=86) BRCA1 mutations (n=86)	
Missense variant c.53T>C	1/1,2%
c.68_69delAG	5/5,8%
c.53T>C	3/3,5%
c.843_846delCTCA	1/1,2%
c.1510delC	1/1,2%
c.1813dupA	1/1,2%
c.1874_1877DUPTAGT	1/1,2%
c.1961delA	4/4,6%
c.2808_2811delACAA	1/1,2%
c.3008_3009delTT	1/1,2%
c.3100_3101delAT	1/1,2%
Flameshift variant c.3756delGTCT	2/2,3%
c.3819delGTCT	3/3,5%
c.4035delA	9/10,5%
c.4431delT	1/1,2%
c.4516delG	1/1,2%
c.4611delA	4/4,6%
c.4689OG	2/2,3%
c.5075-1G>A	1/1,2%
c.5145OG	1/1,2%
c.5200G>T	1/1,2%
Frameshift variant c.5266dupC	40/46,5%
c.8924T	1/1,2%
Мутации BRCA2 (n=19) BRCA2 mutations (n=19)	
c.1278dupA	2/8,3%
c.5152delAC	2/8,3%
Frameshift variant c.6468_6469delTC	2/8,3%
c.6174 delT	6/41,7%
Missense variant c.7007G>A	2/8,3%
c.7069_7070delCT	2/8,3%
c.7251_7252	1/7,3%
c.8078_8079delTA	2/8,3%

В большинстве случаев мутации в генах BRCA1/2 были герминальными – у 99 из 105 пациенток (94,3 %), у 6 из 99 пациенток (5,7 %) соматическими.

Максимальную группу составили пациентки с III-IV стадией серозного рака яичников high-grade – 262 пациента. Далее мы проанализировали пациенток с III-IV стадией серозного рака яичников high-grade, которым проведено первичное лечение – хирургическое (первичная или интервальная циторедукция) и химиотерапия по схеме паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 недели, 6 циклов. Из них на долю пациенток с наличием мутации в гене BRCA1mt пришлось 23,7 %, в гене BRCA2mt – 3,4 %, отсутствие мутации в генах BRCA1/2wt выявлено у 60,7 %. Медиана времени до прогрессирования у пациенток с мутацией в гене BRCA1mt, составила 22±3,1 мес., с мутацией в гене BRCA2mt – 27±7,3 мес., с отсутствием мутации в генах BRCAwt – 17±1,1 мес. У пациенток



с мутацией в гене BRCA1 медиана продолжительности жизни составила $70 \pm 10,6$ мес., в гене BRCA2 – $65 \pm 8,4$ мес., с отсутствием мутации в генах BRCA – $45 \pm 5,2$ мес. ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 2 и 3.

Медиана продолжительности жизни пациенток с раком яичников III-IV стадии, которые получали первым этапом неадьювантную химиотерапию с последующей ИЦП, составила BRCA1/2mt – $62,0 \pm 6,0$ мес. и $16,0 \pm 2,8$ мес., у BRCAwt – $35,0 \pm 3,2$ мес. и $15,0 \pm 1,5$ мес. В группе пациенток с ПЦП средняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составила – BRCA1/2mt – $107,0 \pm 26,3$ мес., BRCAwt – $50,0 \pm 7,2$ мес. и $19,0 \pm 1,4$ мес. Статистически значимыми для BRCA1/2mt ($p = 0,01$) и не значимы для пациенток с отрицательным статусом мутации ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение

Целью нашего исследования являлось изучение распространенности и вариаций мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток с серозным раком яичников. BRCA1/2 являются генами-супрессорами опухолей и их инициация при их участии синтеза белков играет важную роль в восстановлении поврежденной ДНК посредством гомологичной рекомбинации [14]. Показано, что большинство карцином, связанные с делециями нуклеотидов в генах BRCA1/2, приводят к дефициту генных белков [14]. В этом случае, в клетках опухоли определяется сниженная способность восстанавливать ДНК, что является механизмом, с помощью которого мутации приводят к повышенной восприимчивости к раку. Дефицит белка также приводит к чувствительности к химиотерапевтическим агентам на основе платины, предположительно в результате неспособности восстанавливать двухцепочечные разрывы ДНК, вызванные химиотерапией.

Большинство исследований показали, что наличие мутаций в генах BRCA1/2 связано с увеличением общей продолжительности жизни у обследованных. Мутации в генах BRCA1/2 встречались у 27,6 % пациенток с серозной карциномой яичников high-grade. Установлена наиболее часто встречаемая мутация с.5266dupC (46,5 % случаев у пациенток, от общего числа обнаруженных мутаций BRCA1). Мутации с.4035delA, с.68_69delAG и с.1961delA зарегистрированы в 10,5 %, 5,8 % и 4,6 % случаев соответственно. Среди BRCA2 положительных носителей наиболее часто встречалась делеция нуклеотида T с.6174delT (41,7 % случаев). Это также согласуется с данными

Таблица 2 – Медиана времени до прогрессирования пациенток с раком яичников III-IV стадией в зависимости от мутации в генах BRCA 1/2

Признак	Абс.	Мес.	Стандартная ошибка	95 % ДИ
BRCA1mt	62	22,0	3,1	15,9–28,1
BRCA2mt	9	27,0	7,3	12,7–41,3
BRCAwt	159	17,0	1,1	14,9–19,1

Таблица 3 – Медиана продолжительности жизни пациенток с раком яичников III-IV стадией в зависимости от мутации BRCA 1/2

Признак	Абс.	Мес.	Стандартная ошибка	95 % ДИ
BRCA1mt	62	70,0	10,6	49,2–90,8
BRCA2mt	9	65,0	8,4	48,5–81,5
BRCAwt	159	45,0	5,2	47,2–66,8

литературы [15]. Наличие мутаций в генах BRCA1/2 связано с лучшим ответом на химиотерапию, содержащую препараты платины, однако молекулярный механизм, который приводит к увеличению общей выживаемости пациенток до конца не изучен [16].

Количество проведенных исследований, в которых анализировался только BRCA1 и только BRCA2-ассоциированный рак яичников, заметно различается, и причина может заключаться в том, что у пациенток с раком яичников мутация BRCA1 встречается с большей частотой, чем мутация BRCA2, также как и продемонстрировано нашими исследованиями [16, 17].

Выполнение генетического тестирования для выявления мутаций в генах BRCA1/2 рекомендовано всем пациентам с серозным и эндометриоидным раком яичников high-grade. Обследование пациенток методом секвенирования позволяет увеличить выявляемость генетических нарушений в генах BRCA1/2 на 15-17 %. Часто встречается мутация представлена (инсерцией) одного нуклеотида – цитозина в позиции 5382 последовательности ДНК гена BRCA1 – 5382 ins C, которая составляет 68 %. Рак яичников, ассоциированный с BRCA, имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз для пациенток, однако, учитывая высокую чувствительность к противоопухолевым средствам, производных платины, более длительное время сохраняется ответ на цитостатическое лечение. Оценка BRCA статуса является важным звеном для персонализированной терапии пациенток, прогноза и исхода заболевания.

Список источников

1. Brose M.S., Smyrk T.C., Weber B., et al. Genetic Basis of Cancer Syndromes. In: Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R., et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12959>.
2. Sefton P. Testing for BRCA1/2 Mutations // JAMA. – 2017. Nov 28; № 318 (20). – P. 2054. Doi: 10.1001/jama.2017.17280. PMID: 29183078.
3. Dareng E.O., Tyrer J.P., Barnes D.R., et al. Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk // Eur J Hum Genet. – 2022. Mar; № 30 (3):349-362. Doi: 10.1038/s41431-021-00987-7. Epub 2022. Jan 14. Erratum in: Eur J Hum Genet. – 2022. Mar 22; PMID: 35027648; PMCID: PMC8904525.



4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. – 2011. Jun 29; № 474 (7353):609-15. Doi: 10.1038/nature10166 // Erratum in: *Nature*. – 2012. Oct 11; № 490 (7419). – P. 298. PMID: 21720365; PMCID: PMC3163504.
5. Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., Wozniak E., Høgdall E., Høgdall C., Blaakaer J., Jacobs I.J., Gayther S.A., Ramus S.J. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark // *Clin Cancer Res*. – 2008. Jun 15; № 14 (12): 3761-7. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806. PMID: 18559594.
6. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., et al. EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA*. – 2012. Jan 25; № 307 (4). – P. 382-390. Doi: 10.1001/jama.2012.20. PMID: 22274685; PMCID: PMC3727895.
7. Hamel N., Feng B.J., Foretova L., et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations // *Eur J Hum Genet*. – 2011. – Mar; № 19 (3). – P. 300-306. Doi: 10.1038/ejhg.2010.203. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21119707; PMCID: PMC3062007.
8. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
Tulyandina A.S., Kolomiec L.A., Morhov K.U., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyanцев A.A., et al. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2021 Vol. 11). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10 (in Russian).
9. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T., Moslehi R., Narod S.A., Karlan B.Y. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // *Cancer*. – 2003. May 1; № 97 (9). – P. 2187-2195. Doi: 10.1002/cncr.11310. PMID: 12712470.
10. Huang K.L., Liu Y.L., Hsu Y.Y., Kuo W.L. Retrospective Analysis of Clinicopathological Features and Familial Cancer History of Synchronous Bilateral Breast Cancer // *Healthcare (Basel)*. – 2021. Sep 13; № 9 (9). – P. 1203. Doi: 10.3390/healthcare9091203. PMID: 34574977; PMCID: PMC8470905.
11. Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.12. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗРФ, г. Москва, 2018. – 258 с.
Tyulyandina A.S. Clinical and biological criteria for choosing rational therapy for widespread ovarian cancer: Thesis of ... a Doctor of Med. Science: 14.01.12. – М.: FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the MHRF, 2018. – 258 p.
12. Xu K., Yang S., Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. Jan 3; № 8 (1). – P. 285-302. Doi: 10.18632/oncotarget.12306. PMID: 27690218; PMCID: PMC5352118.
13. Каминский Ю.В., Полушин О.Г., Горелик М.З. Морфогистохимические исследования в современной клинике // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 7-12.
Kaminsky Yu.V., Polushin O.G., Gorelik M.Z. Morphohistochemical studies in modern clinic // *Pacific Medical Journal*. – 2012. – № 4. – P. 7-12.
14. Franco M., Safra T. BRCAness and its implications for platinum action in gynecologic cancer // *Anticancer research*. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 551-556.
15. Gomes R., et al. Haplotypic characterization of BRCA1 c.5266dupC, the prevailing mutation in Brazilian hereditary breast/ovarian cancer // *Genetics and molecular biology*. – Vol. 43, № 2. e20190072. 20 May. 2020, doi:10.1590/1678-4685-GMB-2019-0072.
16. Huang Y.W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 2. e9380. doi:10.1097/MD.0000000000009380.
17. Kechin A.A., et al. Loss of Heterozygosity in BRCA1 and BRCA2 Genes in Patients with Ovarian Cancer and Probability of Its Use for Clinical Classification of Variations // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2018. – Vol. 165, № 1. – P. 94-100. doi:10.1007/s10517-018-4107-9.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.07.2024.

The article was accepted for publication 12.07.2024.