

Для цитирования: *Котив Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.* Наследственные злокачественные опухоли яичника. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134

For citation: *Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Imyanitov E.N.* Hereditary ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА

**Х.Б. Котив^{1,2}, Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,3}, И.В. Берлев^{1,2},
Е.Н. Имянитов^{1,3}**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: kotiv.onc@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2³

Аннотация

Введение. Наследственные дефекты генов – достоверный фактор риска злокачественной трансформации клеток и развития онкологических заболеваний. На долю наследственных форм приходится 15–25 % всех случаев карцином яичника. **Цель исследования** – обобщить имеющиеся данные о наследственных злокачественных опухолях яичников: ассоциированных генетических дефектах, особенностях клинического течения, лечения и профилактических мероприятий. **Материал и методы.** Поиск литературных источников выполнялся в базах Pubmed, Medline, Cochrane Library, включались публикации с 1999 по 2021 г. **Результаты.** Описаны основные генетические дефекты и ассоциированные с ними опухолевые синдромы, предрасполагающие к развитию наследственных злокачественных опухолей яичника. Представлены особенности клинического течения и чувствительность к лекарственной терапии. Обобщены рекомендации профессиональных сообществ: Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Рабочей группы по профилактике заболеваний в США (The U.S. Preventive Services Task Force), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), направленные на раннее выявление новообразований, и представлен комплекс профилактических мер для предотвращения развития злокачественных опухолей яичника у носителей герминальных мутаций. **Заключение.** Выявление наследственных опухолевых синдромов имеет важное значение для пациентов и их семей. Своевременное определение предрасположенности к развитию злокачественных опухолей позволяет оптимизировать программы скрининга и профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: наследственные злокачественные опухоли яичника, BRCA мутации, синдром Линча, мутации в генах *MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D, ATM, NBN, STK11, PALB2*.

HEREDITARY OVARIAN CANCER

Kh.B. Kotiv^{1,2}, T.V. Gorodnova¹, A.P. Sokolenko^{1,3}, I.V. Berlev^{1,2},
E.N. Imyanitov^{1,3}

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: kotiv.onc@gmail.com¹
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia²
41, Kirochnaya St., 191015, St. Petersburg, Russia²
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia³
2, Litovskaya St., 194100, St. Petersburg, Russia³

Abstract

Background. Hereditary genetic mutations are a significant risk factor for malignant transformation of cells and cancer development. Hereditary genetic mutations account for 15 to 25 % of all ovarian carcinomas. **Purpose of the study:** to summarize data on hereditary ovarian malignancies, namely: genetic defects, features of the clinical course, treatment options, and disease prevention. **Material and Methods.** A systemic search was undertaken using Pubmed, Medline, Cochrane Library databases for publications from 1999 to 2021. **Results.** The review describes the main genetic defects and hereditary cancer syndromes predisposing to the development of hereditary malignant ovarian tumors. The features of the clinical course and response to drug therapy have been presented. This article summarizes clinical guidelines of the professional communities (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), The U.S. Preventive Services Task Force, and European Society for Medical Oncology (ESMO)). These guidelines contain early detection strategies and approaches to prevent the development of cancers in mutation carriers. **Conclusion.** Detection of hereditary cancer syndromes is important for patients and their families. Recognizing hereditary predisposition to cancer is important to allow timely surveillance and preventative interventions for both patients and family members.

Key words: hereditary ovarian cancer, BRCA mutations, Lynch syndrome, mutations in the genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *NBN*, *STK11*, *PALB2*.

Среди всех злокачественных новообразований доля генетически обусловленных форм составляет 1–5 %. Наследственные опухоли рассматриваются как проявление «наследственных опухолевых синдромов» [1, 2]. Эти синдромы характеризуются более ранним, по сравнению со спорадическими фенокопиями, возрастом манифестации заболевания и, как правило, аутомсомно-доминантным типом наследования. Наследственные опухоли часто развиваются в позднем репродуктивном периоде, что обеспечивает наследование гена в поколении [1]. В то же время некоторые мутации характеризуются неполной пенетрантностью. По этой причине наличие мутации не приводит к развитию заболевания у всех носителей генетического дефекта.

В отличие от спорадических форм, наследственные опухоли ассоциированы с мутацией в определенном гене, именно с этим связаны меньшая гетерогенность фенотипов и наличие морфологических и иммуногистохимических особенностей. Большинство наследственных опухолевых синдромов характеризуются строгой органоспецифичностью: наличие мутации повышает риск развития опухоли только в определенных органах. Однако причины подобной органоспецифичности пока остаются недостаточно убедительно объясненными, особенно с учетом того факта, что в основе заболевания лежат дефекты в генах «общего профиля», например в системе репарации ДНК [1, 3].

На долю наследственных форм приходится 15–25 % случаев рака яичника (РЯ) [4–7]. Выявление генетической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей яичника позволяет оптимизировать программы скрининга и профилактики для носителей мутаций, направленные на снижение заболеваемости и смертности. В таблице представлены мутации генов, которые ассоциированы с наследственными злокачественными опухолями яичников.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживаются у 15–25 % пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичника [4–7]. Ген *BRCA1* расположен в локусе 17q21, ген *BRCA2* – в локусе 13q12. Их основная функция заключается в репарации двуцепочечных разрывов ДНК и контроле точек рестрикции клеточного цикла. У носителей мутации нарушен механизм восстановления поврежденной молекулы ДНК, что приводит к развитию геномной нестабильности и агрессивному течению злокачественной опухоли. Одним из этапов канцерогенеза *BRCA*-ассоциированных опухолей яичника являются соматические повреждения в гене *TP53*. Дефекты *TP53* – «патогномоничный» молекулярный признак серьезных карцином яичника высокой степени злокачественности: частота мутаций в этом подти-

Мутации генов, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами
Gene mutations associated with hereditary tumor syndromes

Ген/Gene	Онкологический риск/Cancer risk
<i>BRCA1</i>	Рак яичника, молочной железы, предстательной железы/Ovarian, breast, prostate cancer
<i>BRCA2</i>	Рак яичника, молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы, меланомы/ Ovarian, breast, pancreatic, prostate, melanoma cancer
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Синдром Линча. Рак яичника, толстой кишки, тела матки, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; сочетание с опухолями головного мозга (синдром Турко) или множественными аденомами сальных желез (синдром Торре)/ Lynch Syndrome. Cancer of the ovary, colon, body of the uterus, small intestine, ureter or renal pelvis, biliary tract; combination with brain tumors (Turcot's syndrome) or multiple adenomas of the sebaceous glands (Torre's syndrome)
<i>BRIP1</i>	Рак яичника/Ovarian cancer
<i>RAD51C, RAD51D</i>	Рак яичника, трижды негативный рак молочной железы/ Ovarian cancer, triple negative breast cancer
<i>ATM</i>	Рак яичника, синдром Луи–Бар, лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, поражения кожи, иммунодефицит, медуллобластома, рак молочной железы. Недостаточно данных относительно повышения риска рака поджелудочной железы и рака предстательной железы/ Ovarian cancer, Louis–Bar syndrome, lymphoma, cerebellar ataxia, glioma, skin lesions, immunodeficiency, medulloblastoma, breast cancer. Insufficient data on increased risk of pancreatic and prostate cancer
<i>NBN</i>	Рак яичника, молочной железы/Ovarian cancer, breast cancer
<i>PALB2</i>	Рак яичника, молочной железы, поджелудочной железы/Ovarian, breast, pancreatic cancer
<i>STK11</i>	Неэпителиальные злокачественные опухоли яичника. Синдром Пейтц–Йегерса. Пигментация кожи, слизистой оболочки ротовой полости, множественные гамартомы желудочно-кишечного тракта, герминогенные опухоли, рак молочной железы, поджелудочной железы/ Nonepithelial malignant tumors of the ovary. Peutz–Yegers syndrome. Pigmentation of the skin, oral mucosa, multiple hamartomas of the gastrointestinal tract, germ cell tumors, breast, pancreatic cancer

пе РЯ составляет более 95 % [8]. В многочисленных экспериментах *in vitro* мутации *TP53*, как правило, ассоциированы с резистентностью к терапии, в том числе к цисплатину [9]. Тем удивительнее факт высокой чувствительности *BRCA1*-ассоциированных РЯ, в подавляющем большинстве содержащих альтерации *TP53*, к ДНК-повреждающей терапии. По функциональному эффекту мутации *TP53* принято классифицировать на GOF (gain-of-function) и LOF (loss-of-function). Белок p53 с мутацией по типу GOF не только утрачивает нормальную функцию опухолевого супрессора, но и приобретает новые онкогенные свойства (вследствие трансактивации новых генов, обеспечивающих выживание опухолевых клонов). Миссенс-мутации в «горячих» кодонах (175, 245, 248, 249, 273, 282) относятся к GOF [10], тогда как нонсенс-мутации и инсерции/делеции – к LOF. В 2009 г. опубликованы данные о высокой частоте «транквирующих» мутаций *TP53* (преждевременных стоп-кодонах и сдвигах рамки считывания) в *BRCA1*-ассоциированных карциномах: предполагается, что подобные нарушения сопровождаются инактивацией апоптоза и избеганием гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации [11].

Генетический дефект генов *BRCA* наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В базе данных «Breast Cancer

Information Core» зарегистрировано более 3500 различных патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* [12]. Частота генетического дефекта варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у народов Северного Кавказа частота составляет 1:800, у евреев ашкенази – 1:50 [13]. Наследственные мутации характеризуются генетической разнородностью нарушений, но при этом специфичны для разных этнических групп.

В последнее время появляются работы, свидетельствующие о том, что развитие заболевания в определенном органе может зависеть от локализации повреждения в генах *BRCA* [14, 15]. Генетический дефект в центральной части 11 экзона гена *BRCA1* повышает риск развития РЯ в большей степени, чем рака молочной железы (РМЖ). Аналогичные наблюдения касаются и гена *BRCA2*.

Наследственный *BRCA*-ассоциированный РЯ имеет характерные клинические признаки: семейный онкологический анамнез, молодой возраст больных (моложе 50 лет), наличие первично-множественных опухолей, билатеральный и/или мультицентричный характер поражения [16–18]. У носительниц мутаций развивается рак маточной трубы, первичный перитонеальный рак. В семейном анамнезе наблюдаются случаи злокачественных опухолей поджелудочной железы, предстательной железы с оценкой по шкале

Глисона более 7 [18]. Некоторые исследования свидетельствуют о повышении риска серозного рака эндометрия [19–21].

Тесты *in vitro* демонстрируют, что клетки с дефицитом функции генов BRCA ассоциированы с высоким индексом пролиферации и хромосомной нестабильностью, обусловленной нарушением репарации ДНК [13, 22]. По этой причине большинство опухолей представлено низкодифференцированным гистотипом с агрессивным течением и выявляется, как правило, уже на распространенной стадии. Среди гистологических типов основными являются серозный, светлоклеточный и эндометриоидный [4]. Муцинозный гистологический тип, неэпителиальные и пограничные опухоли яичников не ассоциированы с мутациями в генах BRCA [23, 24]. Всем пациенткам, у которых диагностированы эпителиальные злокачественные образования яичника, следует предложить прейти генетическое тестирование на носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* независимо от клинических особенностей течения заболевания или семейного онкологического анамнеза [4, 17, 18, 25]. BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется высокой чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам (особенно цисплатину и митомицину), PARP-ингибиторам (олапариб, рупапариб, нирапариб) [18, 25–27].

В 2007 г. проведен метаанализ, в котором оценен кумулятивный риск развития РЯ и РМЖ к 70 годам среди носителей мутации. Установлено, что при наличии дефекта в гене *BRCA1* риск РЯ и РМЖ составляет 40 % и 57 %, а в гене *BRCA2* – 18 и 49 % соответственно [28, 29]. По этой причине актуальными являются определение адекватного объема обследования для раннего выявления злокачественных опухолей среди носителей мутации и выполнение профилактических мероприятий.

Несмотря на то, что в настоящее время в исследованиях представлены противоречивые данные относительно чувствительности скрининга РЯ, носителям мутации рекомендовано выполнять трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием и определять уровень онкомаркера СА-125 [17, 18, 30, 31]. Скрининговое обследование следует начинать с 30–35-летнего возраста или на 5–10 лет раньше возраста, в котором РЯ был диагностирован у самой молодой родственницы.

Для раннего выявления РМЖ рекомендовано выполнять самообследование молочных желез с 18 лет. С 25 лет необходимо проводить клиническое обследование, которое включает МРТ молочных желез (на 7–15-й день менструального цикла) в возрасте с 25 по 29 лет и маммографию с 35 до 75 лет. Для женщин старше 75 лет программа скрининга разрабатывается индивидуально на основании семейного онкологического анамнеза [18].

Применение комбинированных контрацептивов достоверно снижает риск РЯ на 50–60 % у носите-

лей мутации в генах BRCA [32, 33]. Применение тамоксифена с профилактической целью не выявило снижение рисков РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1* в связи с тем, что для них характерен трижды негативный фенотип опухоли [34]. В то же время применение тамоксифена у носителей мутации в гене *BRCA2* достоверно снижает риск развития РМЖ на 62 % по сравнению с плацебо [34].

Актуальным является решение вопроса о выполнении профилактических операций [17, 31]. Выполнение профилактической сальпингоооариэктомии снижает риск развития РЯ, маточной трубы и первичного перитонеального рака на 80 % [35]. Важно отметить, что, по данным некоторых исследований, риск развития первичной перитонеальной карциномы после профилактических операций сохраняется, составляя от 1 до 4,3 % [36–38]. Оптимальным возрастом для выполнения профилактических операций у носителей мутации в гене *BRCA1* является 35–40 лет, у носителей мутации в гене *BRCA2* – 40–45 лет, после осуществления репродуктивного плана [18]. В ретроспективных исследованиях с медианой наблюдения в 13–14 лет доказано, что билатеральная мастэктомия снижает риск развития РМЖ у носительниц мутации в генах BRCA [39, 40].

Мутации в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*

Синдром Линча – наследственный опухолевый синдром, ассоциированный с носительством герминальных мутаций в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. К числу генов MMR (Mismatch Repair) относятся *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Эта разновидность репарации ДНК исправляет ошибки некомплементарного спаривания оснований, возникающие из-за «проскальзывания» ДНК-полимеразы во время репликации. Таким образом, система MMR поддерживает целостность генома и, как следствие, обладает опухоль-супрессорной функцией. Частота выявления мутации в генах MMR у европейцев составляет 1:500 – 1:1000 [41]. Инактивация одного из генов системы приводит к возникновению опухолей с микросателлитной нестабильностью [42].

В структуре РЯ примерно 2 % случаев приходится на долю синдрома Линча. В то же время у носителей мутации в системе MMR частота выявления РЯ составляет 4–24 %, рака эндометрия – 27–71 % (в зависимости от мутации гена MMR, самый высокий риск ассоциирован с мутацией в гене *MSH6*) [43–48]. У 60 % носительниц мутаций генов системы репарации неспаренных оснований ДНК манифестация заболевания будет связана с гинекологической локализацией опухоли [48, 49].

Изучены клинико-морфологические особенности РЯ при синдроме Линча. Наиболее распро-

страненным типом опухоли является смешанная (муцинозная/эндометриоидная/светлоклеточная) карцинома, у большинства пациенток диагноз устанавливается при ранней форме заболевания (I–II стадия по FIGO) [4, 50, 51]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность ингибитора контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб) при выявлении микросателлитной нестабильности у больных раком шейки матки, эндометрия, колоректальным раком. В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (исследование NEOPEMBROV, NCT03275506) у больных распространенным РЯ, результаты будут представлены в 2025 г. [52].

Риск развития РЯ и рака эндометрия у носителей мутации значительно повышается после 40 лет. При синдроме Линча повышен риск развития колоректального рака (развивается у 50–80 % носителей мутации [53]), рака почечной лоханки, мочевого пузыря, мочеточника, желудка, тонкой кишки, головного мозга (глиобластома), сальных желез. В литературе представлены противоречивые данные относительно повышения риска развития рака поджелудочной железы и РМЖ у носителей мутации в генах MMR.

Не доказана эффективность рутинного скрининга гинекологического рака у этой категории больных. Ежегодное гистологическое исследование эндометрия допустимо, однако эффективность этой процедуры также еще не подтверждена клиническими исследованиями [54]. Рутинное трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение уровня СА-125 не показали достаточную степень чувствительности и специфичности для раннего выявления РЯ [54, 55]. Носительницам мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6* рекомендованы профилактические операции в объеме гистерэктомии и/или двусторонней сальпингоовариоэктомии после осуществления репродуктивной функции [44, 56].

Мутации в гене *BRIP1*

Ген *BRIP1* кодирует белок, который является членом семейства геликаз RecQ DEAN и взаимодействует с BRCT-повторами белка BRCA1. Данный комплекс необходим для нормальной репарации двуцепочечных разрывов ДНК. По данным ряда исследований, частота выявления герминальных мутаций в гене *BRIP1* у больных РЯ составляет около 1 % [18].

При анализе 3236 больных карциномой яичника S.J. Ramus et al. доказали, что носительство мутации в гене *BRIP1* достоверно повышает риск развития рака яичника ($p < 0,001$), в частности серозных карцином высокой степени злокачественности. Частота мутаций *BRIP1* у больных

РЯ в данном исследовании составила 0,9 % [57]. Кумулятивный риск развития злокачественных новообразований яичника к 80 годам у носителей мутации в гене *BRIP1* приближается к 6 % (95 % ДИ, 3,6–9,1) [57]. В исландском исследовании T. Rafnar et al. [58], включавшем 656 больных РЯ и 3913 здоровых женщин, также показана связь между носительством мутации в гене *BRIP1* и повышением риска развития РЯ (ОР, 8,13; 95 % ДИ, 4,74–13,95; $p < 0,001$). В.М. Norquist et al. выполнили молекулярно-генетическое исследование 1915 больным РЯ: мутация в гене *BRIP1* выявлена у 1,4 % [59].

По мнению N. Tung et al. [60], для носительниц мутации в гене *BRIP1* оптимальный возраст для профилактических операций составляет от 50 до 55 лет. Однако у некоторых женщин могут быть дополнительные факторы риска (например, семейный анамнез РЯ, отсутствие беременностей), и в таких ситуациях нецелесообразно откладывать профилактические операции до 50 лет, чтобы не упустить развитие злокачественной опухоли [18]. В этих ситуациях решение о выполнении профилактических операций у носительницы патогенного аллеля *BRIP1* может быть принято в более раннем возрасте (45–50 лет). Допустимо выполнение профилактических операций пациенткам моложе 45 лет с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, если у родственниц опухоли развились в молодом возрасте. Однако необходимы большие проспективные исследования, чтобы определить оптимальный возраст для выполнения профилактических операций у носителей мутаций в гене *BRIP1*.

В настоящее время нет достаточных доказательств о повышении риска РМЖ у носителей мутации в гене *BRIP1* [61]. Биаллельный генетический дефект в гене *BRIP1* приводит к развитию анемии Фанкони.

Мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D*

Гены *RAD51C* и *RAD51D* принимают участие в гомологичной рекомбинации ДНК. Носительство мутаций в этих генах повышает риск развития РЯ; частота выявления патогенных аллелей у больных карциномой яичника составляет 1 % [59, 62, 63]. Кумулятивный риск развития РЯ у носителей мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* составляет 2,6 % [60, 64].

Носительницам мутаций в генах *RAD51C*, *RAD51D* рекомендовано выполнять профилактические операции, оптимально в возрасте 45–50 лет [18]. Как и у носителей мутаций *BRIP1*, допустимо выполнять профилактические операции пациенткам моложе 45 лет при наличии дополнительных факторов риска.

В настоящее время нет достаточных доказательств того, что мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* ассоциированы с повышением риска

РМЖ. Биаллельные дефекты этих генов также приводят к развитию анемия Фанкони-подобного синдрома.

Мутации в гене *ATM*

Ген *ATM* расположен в локусе 11q22-23 и является ключевым компонентом системы распознавания повреждения ДНК. *ATM* входит в семейство фосфатидилинозитол-3 киназоподобных сериновых/треониновых протеинкиназ, играющих критическую роль в клеточном ответе на ДНК-повреждающие агенты, например ионизирующее излучение, которое приводит к двуцепочечным разрывам [65]. Двуцепочечные разрывы ДНК и/или изменения в структуре хроматина активируют *ATM* путем аутофосфорилирования серина в позиции 1981 [66]. В последующем активированный *ATM* фосфорилирует множество мишеней, включая p53, чекпоинт-киназу2 (Chk2) и гистон H2AX [67]. Герминальные биаллельные инактивирующие мутации в гене *ATM* приводят к развитию синдрома Луи-Бар, характеризующегося атаксией, телеангиэктазией и прогрессирующей нейродегенерацией, особенно в мозжечке.

Мутации в гене *ATM* ассоциированы с развитием лимфомы (в 40 % случаев), рака толстой кишки (20 %), легких (10 %), предстательной железы (10 %), тела матки (20 %) [68–70]. Метаанализ 19 исследований установил, что кумулятивный риск РМЖ у носителей мутации в гене *ATM* к 50 годам составляет 6 % и к 80 годам – 33 % [71].

Опубликованные данные свидетельствуют об умеренном риске РЯ у носительниц мутации в гене *ATM* [62, 63], но в то же время в данный момент нет убедительных доказательств о необходимости выполнения профилактических операций у этой категории пациентов [18]. P. Harter et al. выполнили молекулярно-генетическое тестирование 523 случаев РЯ: частота выявления мутаций в гене *ATM* составила 0,4 % [72]. A. Kurian et al. [63] в исследовании, включавшем 95 561 женщину, установили, что носительство мутации в гене *ATM* достоверно повышает риск РЯ (ОШ, 1,69; 95 % ДИ, 1,19–2,40; $p=0,0032$). Профилактические операции носителям мутаций в гене *ATM* не рекомендованы [18].

Мутации в гене *NBN*

Ген *NBN* расположен в локусе 8q21; его основная функция заключается в регуляции функции комплекса MRE11-RAD50, обеспечивающего репарацию ДНК. В связи с этим белок важен для сохранения стабильности генома. Наследственные мутации в гене *NBN* приводят к развитию синдрома Неймеген. К его проявлениям относятся нестабильность (ломкость) хромосом, микроцефалия, задержка роста, «птичьи» черты лица, умственная задержка, иммунодефицит.

У носителей герминальной мутации в гене *NBN* повышен риск РМЖ, РЯ, анемии Фанкони. Частота

выявления мутации в гене *NBN* у больных карциномой яичника составляет 1 % [73]. В настоящее время профилактические операции для снижения риска РМЖ и РЯ у носителей мутации в гене *NBN* не рекомендованы, но окончательное решение должно основываться на семейном онкологическом анамнезе [18].

Мутации в гене *PALB2*

Ген *PALB2* расположен в локусе 16p12.2, белок взаимодействует с *BRCA2* в местах двуцепочечных разрывов ДНК. *PALB2* также контролирует точки рестрикции клеточного цикла в S и G2 фазах. У больных РЯ частота выявления мутаций в гене *PALB2* составляет 0,21–1 % [57, 62, 74–76].

P. Harter et al. выполнили молекулярно-генетическое тестирование 523 случаев РЯ: частота выявления мутаций в гене *PALB2* составила 1 % [72]. A. Antoniou et al. [77] установили, что относительный риск РЯ у носителей мутаций в гене *PALB2* составляет 2,31 (95 % ДИ, 0,77–6,97; $p=0,18$). B. Norquist et al. [59] сообщили о достоверном повышении риска заболевания у пациентов с патогенными вариантами *PALB2* в когорте из 1915 больных РЯ по сравнению с двумя контрольными группами ($p<0,01$).

У носителей мутации в гене *PALB2* повышен риск злокачественных новообразований молочной железы: кумулятивный риск РМЖ к 70 годам составляет 33–58 % в зависимости от семейного онкологического анамнеза [77]. Для раннего выявления РМЖ пациенткам старше 30 лет рекомендована ежегодная маммография или МРТ молочных желез [18]. Профилактические операции у носителей мутации в гене *PALB2* пока не рекомендованы [18].

Биаллельные инактивирующие мутации в гене *PALB2* приводят к развитию анемии Фанкони. *PALB2*- и *BRCA2*-ассоциированные варианты анемии Фанкони (подтипы FA-N и FA-D1 соответственно) характеризуются крайне неблагоприятным течением: тяжелыми врожденными аномалиями развития и ранним возникновением некоторых видов злокачественных новообразований (острый лейкоз, опухоль Вильмса, медуллобластома и нейробластома).

Мутации в гене *STK11*

Синдром Пейтца-Йегерса – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, ассоциированное с носительством герминальных мутаций в гене *STK11* (*LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3. *STK11* – ген-супрессор опухолевого роста, который кодирует серин/треонин киназу 11, необходимую для регуляции клеточного цикла. Синдром Пейтца-Йегерса является относительно редким заболеванием, которое, по оценкам, встречается с частотой 1:25 000–300 000. Синдром может возникнуть в любой этнической группе, среди

мужчин и женщин встречается с одинаковой частотой. Мутации в *STK11* обнаруживаются в 50–80 % семей с синдромом Пейтца–Йегерса; для остальных пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса, вероятно, является результатом мутаций *de novo* [78].

Синдром Пейтца–Йегерса характеризуется развитием множественных гамартром желудочно-кишечного тракта в сочетании с меланиновыми пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках (преимущественно на губах и слизистой оболочке щек), повышением риска рака желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, рака легких, шейки матки, а также РМЖ и неэпителиальных злокачественных опухолей яичника. Пациенты с синдромом Пейтца–Йегерса подвержены повышенному риску развития злокачественных опухолей; средний возраст развития рака составляет 45–50 лет [79]. Риск РМЖ у женщин в возрасте 40 лет составляет 8 %, в 50 лет – 13 %, в 60 лет – 31 %, в 70 лет – 45 % [80]. Среди различных злокачественных опухолей наиболее часто встречается колоректальный рак (риск развития в течение жизни 39 %). За ним следует РМЖ у женщин (риск от 32 до 54 %) [80]. У женщин повышен риск неэпителиальных злокачественных опухолей яичника: опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей. Профилактические операции носителям мутаций в гене *STK11* не рекомендованы [18].

Заключение

Идентификация мутаций в генах, предрасполагающих к развитию наследственных опухолевых синдромов, имеет важное значение для превентивной медицины. Выявление носителей генетического дефекта позволит определить мероприятия, направленные на раннюю диагностику новообразований, именно у тех лиц, которые в них больше всего нуждаются.

Тестирование на носительство мутаций практически всегда начинается с онкологических пациентов. Всем женщинам, у которых выявлены эпителиальные злокачественные новообразования яичников, рекомендовано генетическое тестирование на носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* независимо от клинических особенностей течения заболевания или семейного онкологического анамнеза. При отсутствии мутаций в генах *BRCA* необходимо предложить тестирование на носительство мутаций в генах репарации неспаренных оснований ДНК пациенткам со светлоклеточным, эндометриальным или муцинозным гистологическим типом РЯ. У больных наследственным РЯ в 15–25 % случаев выявляют мутации в генах *BRCA* и в 2 % – в системе репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6*). Остальные варианты генетических дефектов встречаются с частотой 1 % и менее. Здоровым людям рекомендовано обследо-

вание только в том случае, если у их родственников обнаружены герминальные мутации. Однако в случае утраты доступа к биологическому материалу заболевших родственников, но при наличии семейного онкологического анамнеза возможно тестирование здоровых лиц на носительство наследственных мутаций. Развитие технологий секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и внедрение в диагностическую практику таргетного мультигенного анализа позволяют идентифицировать патогенные варианты во всех названных генах. С 2020 г. в России анализ полной кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2* выполняется в рамках ОМС всем пациенткам с критериями наследственного рака яичника для подбора таргетной терапии на базе крупных федеральных центров.

Рекомендации зарубежных сообществ о методах ранней диагностики и профилактики наследственных злокачественных опухолей яичника в основном направлены на пациенток с герминальными мутациями в генах *BRCA* и системы MMR. При выявлении других наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с развитием ЗНО яичников, информация о превентивных мерах представлена очень «кратко» и отражена только в рекомендациях NCCN. Вероятно, это связано с редкостью их выявлений и небольшим числом наблюдений.

Несмотря на то, что в настоящее время в исследованиях показаны противоречивые данные относительно чувствительности скрининга РЯ, только носителям мутации в генах *BRCA* рекомендовано выполнять трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием и определять уровень онкомаркера СА-125 для раннего выявления заболевания [17, 18, 31]. Рекомендовано выполнять профилактические операции носителям мутации в генах *BRCA*, в системе репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6*), а также в генах *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*. При выявлении генетических дефектов в других генах, ассоциированных с наследственным РЯ, профилактические операции не рекомендованы, но окончательное решение об их необходимости должно основываться на семейном онкологическом анамнезе [18].

В Российской Федерации, принимая решение о выполнении профилактических операций, врач руководствуется нормативными документами, которыми являются действующие клинические рекомендации. Основными регламентирующими документами, в которых представлены положения о превентивных мерах у носителей мутаций, являются клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы» (2020 г.) и «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака» (2018 г.). В Российской Федерации показания к профилактическим операциям определяет онко-

лог, в дальнейшем они должны быть утверждены врачебной комиссией. Носительство мутаций, ассоциированных с повышенным риском развития рака яичника и молочной железы, но при отсутствии по результатам инструментальных и иных диагностических исследований изменений в этих органах, не является основанием для проведения профилактических операций. Выполнение профилактических операций у носителей мутаций возможно только при наличии патологических изменений в молочных железах (сопровождающихся выраженной гиперплазией, атипией эпителия) и яичниках. Также профилактическая мастэктомия и профилактическая тубовариоэктомия могут быть выполнены у больных односторонним раком молочной железы при мутациях гена *BRCA1* и *BRCA2* с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников. В настоящее время выполнение профилактических операций не входит в базовую программу ОМС и в программу госгарантий, но возможно их выполнение за счет субсидий бюджета субъектов Российской Федерации по заключению врачебной комиссии. Таким образом, в нашей стране выполнение профилактической мастэктомии и тубовариоэктомии здоровой пациентке при наличии у нее генетических мутаций, но при отсутствии изменений в органах действующим законодательством не допускается. Однако в США и

Европе допустимо выполнение профилактических операций здоровым пациенткам при выявлении герминальных мутаций согласно рекомендациям профессиональных сообществ.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что наследственные формы карцином яичника отличаются от спорадических по характеру клинических проявлений и чувствительности к лекарственным препаратам. Перспективными представляются работы, оценивающие эффективность применения PARP-ингибиторов у больных раком яичника, носителей мутаций в генах *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *NBN*, так как патогенетически эти мутации также приводят к нарушению репарации двуцепочечных молекул ДНК и дефектам гомологичной рекомбинации. Актуальными являются исследования о чувствительности карцином яичника с микросателлитной нестабильностью к ингибиторам контрольных точек. Накопленные к настоящему времени данные клинических исследований не дают полного представления об особенностях течения редких форм наследственного РЯ, чувствительности к терапевтическим агентам, адекватных объемах обследования и профилактических мероприятий. Необходимы проспективные рандомизированные исследования для оптимизации программ лечения, скрининга и профилактики онкологических заболеваний у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. Практическая онкология. 2014; 15(3): 101–6. [Imyanitov E.N. General ideas about hereditary tumor syndromes. Practical Oncology. 2014; 15(3): 101–6. Practical oncology. 2014; 15(3): 101–6. (in Russian)].
2. Meindl A., Ditsch N., Kast K., Rhiem K., Schmutzler R.K. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int. 2011; 108(19): 323–30. doi: 10.3238/arztebl.2011.0323.
3. Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. Front Mol Biosci. 2018; 5: 76. doi: 10.3389/fmolb.2018.00076.
4. Konstantinopoulos P.A., Norquist B., Lacchetti C., Armstrong D., Grisham R.N., Goodfellow P.J., Kohn E.C., Levine D.A., Liu J.F., Lu K.H., Sparacio D., Annunziata C.M. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020; 38(11): 1222–45. doi: 10.1200/JCO.19.02960.
5. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Romanko A.A., Bessonov A.A., Gorodnova T.V., Anisimova E.I., Savonevich E.L., Bizin I.V., Stepanov I.A., Krivovotko P.V., Berlev I.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. 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 Res Treat. 2020; 184(1): 229–35. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
6. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., Bewtra C., Lynch J.F., Butts M., Godwin A.K. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol Oncol. 2009; 3(2): 97–137. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.004.
7. Honrado E., Benítez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. Mod Pathol. 2005; 18(10): 1305–20. doi: 10.1038/modpathol.3800453.
8. Cole A.J., Dwight T., Gill A.J., Dickson K.A., Zhu Y., Clarkson A., Gard G.B., Maidens J., Valmadre S., Clifton-Bligh R., Marsh D.J. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. Sci Rep. 2016; 6: 26191. doi: 10.1038/srep26191.
9. Sabapathy K., Lane D.P. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(1): 13–30. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.151.

10. Bieganski K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nat Rev Cancer. 2014; 14(5): 359–70. doi: 10.1038/nrc3711.
11. Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T., Nederlof P.M., de Vries A., Jonkers J. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in *BRCA1*-related breast cancer. Cancer Res. 2009; 69(8): 3625–33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3426.
12. Breast Cancer Information Core [Internet]. National Human Genome Research Institute. URL: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>. [cited 2021 Aug 20].
13. Tagliaferri P., Ventura M., Baudi F., Cucinotto L., Arbitrio M., Di Martino M.T., Tassone P. *BRCA1/2* genetic background-based therapeutic tailoring of human ovarian cancer: hope or reality? J Ovarian Res. 2009; 2: 14. doi: 10.1186/1757-2215-2-14.
14. Hollis R.L., Churchman M., Gourley C. Distinct implications of different *BRCA* mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. Onco Targets Ther. 2017; 10: 2539–51. doi: 10.2147/OTT.S102569.
15. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., Sinilnikova O.M., Healey S., McGuffog L., Mazoyer S., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C., Nathanson K.L.; CIMBA Consortium, Laitman Y., Kushnir A., Paluch-Shimon S., Berger R., Zidan J., Friedman E., Ehrencrona H., Stenmark-Askmal M., Einbeigi Z., Loman N., Harbst P., Rantala J., Melin B., Huo D., Olopade O.I., Seldon J., Ganz P.A., Nussbaum R.L., Chan S.B., Odunsi K., Gayther S.A., Domchek S.M., Arun B.K., Lu K.H., Mitchell G., Karlan B.Y., Walsh C., Lester J., Godwin A.K., Pathak H., Ross E., Daly M.B., Whittemore A.S., John E.M., Miron A., Terry M.B., Chung W.K., Goldgar D.E., Buys S.S., Janavicius R., Tihomirova L., Tung N., Dorfing C.M., van Rensburg E.J., Steele L., Neuhausen S.L., Ding Y.C., Ejlersen B., Gerdes A.M., Hansen Tv., Ramón y Cajal T., Osorio A., Benítez J., Godino J., Tejada M.I., Duran M., Weitzel J.N., Bobolis K.A., Sand S.R., Fontaine A., Savarese A., Pasini B., Peissel B., Bonanni B., Zaffaroni D., Vignolo-Lutati F., Scuvera G., Giannini G., Bernard L., Genuardi M., Radice P., Dolcetti R., Manoukian S., Pensotti V., Gismonti V., Yannoukacos D., Fostira F., Garber J., Torres D., Rashid M.U., Hamann U., Peock S., Frost D., Platte R., Evans D.G., Eeles R., Davidson R., Eccles D., Cole T., Cook J., Brewer C., Hodgson S., Morrison P.J., Walker L., Porteous M.E., Kennedy M.J., Izatt L., Adlard J., Donaldson A., Ellis S., Sharma P., Schmutzler R.K., Wappenschmidt B., Becker A., Rhiem K., Hahnen E., Engel C., Meindl A., Engert S., Ditsch N., Arnold N., Plendl H.J., Mund-

- henke C., Niederacher D., Fleisch M., Sutter C., Bartram C.R., Dikow N., Wang-Gohrke S., Gadzicki D., Steinemann D., Kast K., Beer M., Varon-Mateeva R., Gehrig A., Weber B.H., Stoppa-Lyonnet D., Sinilnikova O.M., Mazoyer S., Houdayer C., Belotti M., Gauthier-Villars M., Daniola F., Boutry-Kryza N., Lasset C., Sobol H., Peyrat J.P., Muller D., Fricker J.P., Collonge-Rame M.A., Mortemousque I., Nogues C., Rouleau E., Isaacs C., De Paape A., Poppe B., Claes K., De Leeneer K., Piedmonte M., Rodriguez G., Wakely K., Boggess J., Blank S.V., Basil J., Azodi M., Phillips K.A., Caldes T., de la Hoya M., Romero A., Nevanlinna H., Aittomäki K., van der Hout A.H., Hogervorst F.B., Verhoef S., Collée J.M., Seynaeve C., Oosterwijk J.C., Gille J.J., Wijnen J.T., Gómez Garcia E.B., Kets C.M., Ausems M.G., Aalfs C.M., Devilee P., Mensenkamp A.R., Kwong A., Olah E., Papp J., Diez O., Lazaro C., Darder E., Blanco I., Salinas M., Jakubowska A., Lubinski J., Gronwald J., Jaworska-Bieniek K., Durda K., Sukienicki G., Huzarski T., Byrski T., Cybulski C., Toloczko-Grabarek A., Zlowocka-Perłowska E., Menkiszak J., Arason A., Barkardottir R.B., Simard J., Laframboise R., Montagna M., Agata S., Alducci E., Peixoto A., Teixeira M.R., Spurdle A.B., Lee M.H., Park S.K., Kim S.W., Friebel T.M., Couch F.J., Lindor N.M., Pankratz V.S., Guidugli L., Wang X., Tischkowitz M., Foretova L., Vijai J., Offit K., Robson M., Rau-Murthy R., Kauff N., Fink-Retter A., Singer C.F., Rappaport C., Gschwanter-Kaulich D., Pfeiler G., Tea M.K., Berger A., Greene M.H., Mai P.L., Ilyanov E.N., Toland A.E., Senter L., Bojesen A., Pedersen I.S., Skytte A.B., Sunde L., Thomassen M., Moeller S.T., Kruse T.A., Jensen U.B., Caligo M.A., Aretini P., Teo S.H., Selkirk C.G., Hulick P.J., Andrulis I. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015; 313(13): 1347–61. doi: 10.1001/jama.2014.5985.
16. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. 2018.
17. Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Doubeni Ch.A., Epling Jr J.W., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng Ch.-W., Wong J.B. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019; 322(7): 652–65. doi:10.1001/jama.2019.10987.
18. Daly M.B., Pilarski R., Yurgelun M.B., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., Elkhanany A., Friedman S., Garber J.E., Goggin M., Hutton M.L., Khan S., Klein C., Kohlmann W., Kurian A.W., Laronga C., Litton J.K., Mak J.S., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Pal T., Pederson H.J., Reiser G., Shannon K.M., Visvanathan K., Weitzel J.N., Wick M.J., Wisinski K.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(4): 380–91. doi: 10.6004/jcnccn.2020.0017.
19. Shu C.A., Pike M.C., Jotwani A.R., Friebel T.M., Soslow R.A., Levine D.A., Nathanson K.L., Konner J.A., Arnold A.G., Bogomolny F., Dao F., Olvera N., Bancroft E.K., Goldfrank D.J., Stadler Z.K., Robson M.E., Brown C.L., Leitao M.M. Jr., Abu-Rustum N.R., Aghajanian C.A., Blum J.L., Neuhausen S.L., Garber J.E., Daly M.B., Isaacs C., Eeles R.A., Ganz P.A., Barakat R.R., Offit K., Domchek S.M., Rebbeck T.R., Kauff N.D. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016; 2(11): 1434–40. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1820.
20. de Jonge M.M., Mooyaart A.L., Vreeswijk M.P., de Kroon C.D., van Wezel T., van Asperen C.J., Smit V.T., Dekkers O.M., Bosse T. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer*. 2017; 72: 215–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.028.
21. Saule C., Mouret-Fourme E., Briaux A., Becette V., Rouzier R., Houdayer C., Stoppa-Lyonnet D. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(2). doi: 10.1093/jnci/djx159.
22. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434(7035): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
23. Pal T., Permut-Wey J., Betts J.A., Krischer J.P., Fiorica J., Arango H., LaPolla J., Hoffman M., Martino M.A., Wakeley K., Wilbanks G., Nicosia S., Cantor A., Suthphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005; 104(12): 2807–16. doi: 10.1002/encr.21536.
24. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., Risch H.A., Fan I., Bradley L., Shaw P.A., Narod S.A. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2): 353–7. doi: 10.1016/j.ygyn.2011.01.020.
25. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 672–705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
26. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., Mikheyeva O.N., Mikhailiuk G.I., Lisyanskaya A.S., Mikaya N.A., Guseynov K.D., Bondarev N.E., Matveyeva N.S., Nekrasova E.A., Sidoruk A.A., Roman L.D., Manikhas G.M., Belyaev A.M., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Ilyanov E.N. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(8): 1498–1506. doi: 10.1097/IGC.0000000000001352.
27. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О., Котив Х.Б., Яковлева М.Г., Михеева О.Н., Михайлюк Г.И., Лилянская А.С., Гусейнов К.Д., Некрасова Е.А., Смирнова О.А., Сидорук А.А., Бондарев Н.Э., Матвеева Н.С., Меукова И.Е., Микая Н.А., Петрик С.В., Маныхас Г.М., Проценко С.А., Берлев И.В., Беляев А.М., Ильянов Е.Н. Система терапия распространенного рака яичников у носительниц мутации в гене BRCA1 – новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования. *Фарматека*. 2018; 7: 57–63. [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Kotiv K.B., Yakovleva M.G., Mikheeva O.N., Mikhailiuk G.I., Lisyanskaya A.S., Guseynov K.D., Nekrasova E.A., Smirnova O.A., Sidoruk A.A., Bondarev N.E., Matveyeva N.S., Meshkova I.E., Mikaya N.A., Petrik S.V., Manikhas G.M., Protsenko S.A., Berlev I.V., Belyaev A.M., Ilyanov E.N. Systemic therapy of advanced ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers – new treatment approaches: results of a prospective non-randomized multicenter study. *Pharmateka*. 2018; 7: 57–63. (in Russian)]. doi: 10.18565/pharmateka.2018.7.57-63.
28. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329–33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
29. Barnes D.R., Rookus M.A., McGuffog L., Leslie G., Mooij T.M., Dennis J., Mavaddat N., Adlard J., Ahmed M., Aittomäki K., Andrieu N., Andrulis I.L., Arnold N., Arun B.K., Azzollini J., Balmaña J., Barkardottir R.B., Barrowdale D., Benitez J., Berthet J., Bialkowska K., Blanco A.M., Blok M.J., Bonanni B., Boonen S.E., Borg A., Bozsis A., Bradbury A.R., Brennan P., Brewer C., Brunet J., Buys S.S., Caldès T., Caligo M.A., Campbell I., Christensen L.L., Chung W.K., Claes K.B.M., Colas C.; GEMO Study Collaborators; EMBRACE Collaborators, Collonge-Rame M.A., Cook J., Daly M.B., Davidson R., de la Hoya M., de Putter R., Delnatte C., Devilee P., Diez O., Ding Y.C., Domchek S.M., Dorfing C.M., Dumont M., Eeles R., Ejlersen B., Engel C., Evans D.G., Faivre L., Foretova L., Fostira F., Friedlander M., Friedman E., Frost D., Ganz P.A., Garber J., Gehrig A., Gerdes A.M., Gesta P., Giraud S., Glendon G., Godwin A.K., Goldgar D.E., González-Neira A., Greene M.H., Gschwanter-Kaulich D., Hahnen E., Hamann U., Hanson H., Hentschel J., Hogervorst F.B.L., Hoening M.J., Horvath J., Hu C., Hulick P.J., Ilyanov E.N.; kConFab Investigators; HEBON Investigators; GENEPSO Investigators, Isaacs C., Izatt L., Izquierdo A., Jakubowska A., James P.A., Janavicius R., John E.M., Joseph V., Karlan B.Y., Kast K., Koudijs M., Kruse T.A., Kwong A., Laitman Y., Lasset C., Lazaro C., Lester J., Lesueur F., Liljegren A., Loud J.T., Lubiński J., Mai P.L., Manoukian S., Mari V., Mebirouk N., Meijers-Heijboer H.E.J., Meindl A., Mensenkamp A.R., Miller A., Montagna M., Mouret-Fourme E., Mukherjee S., Mulligan A.M., Nathanson K.L., Neuhausen S.L., Nevanlinna H., Niederacher D., Nielsen F.C., Nikitina-Zake L., Noguès C., Olah E., Olopade O.I., Ong K.R., O'Shaughnessy-Kirwan A., Osorio A., Ott C.E., Papi L., Park S.K., Parsons M.T., Pedersen I.S., Peissel B., Peixoto A., Peterlongo P., Pfeiler G., Phillips K.A., Prijzandanc K., Pujana M.A., Radice P., Ramser J., Ramus S.J., Rantala J., Rennert G., Risch H.A., Robson M., Ronlund K., Salani R., Schuster H., Senter L., Shah P.D., Sharma P., Side L.E., Singer C.F., Slavin T.P., Soucy P., Southey M.C., Spurdle A.B., Steinemann D., Steinsnyder Z., Stoppa-Lyonnet D., Sutter C., Tan Y.Y., Teixeira M.R., Teo S.H., Thull D.L., Tischkowitz M., Tognazzo S., Toland A.E., Trainer A.H., Tung N., van Engelen K., van Rensburg E.J., Vega A., Vierstraete J., Wagner G., Walker L., Wang-Gohrke S., Wappenschmidt B., Weitzel J.N., Yadav S., Yang X., Yannoukakis D., Zimbalatti D., Offit K., Thomassen M., Couch F.J., Schmutzler R.K., Simard J., Easton D.F., Chenevix-Trench G., Antoniou A.C.; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA and BRCA2. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med*. 2020; 22(10): 1653–66. doi: 10.1038/s41436-020-0862-x.
30. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet*. 2007; 44(7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
31. Nelson H.D., Pappas A., Cantor A., Haney E., Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for

the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(7): 666–85. doi: 10.1001/jama.2019.8430.

32. McLaughlin J.R., Risch H.A., Lubinski J., Moller P., Ghadirian P., Lynch H., Karlan B., Fishman D., Rosen B., Neuhausen S.L., Offit K., Kauff N., Domchek S., Tung N., Friedman E., Foulkes W., Sun P., Narod S.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007; 8(1): 26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4.

33. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., Feroce I., Bonanni B., Radice P., Bernard L., Maisonneuve P., Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010; 46(12): 2275–84. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.

34. Welch P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(7): 705–13. doi: 10.1093/hmg/10.7.705.

35. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maehle L., Ghadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H.T., Neuhausen S., Metcalfe K.A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S.A. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 1547–53. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.

36. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Van 't Veer L., Garber J.E., Evans G., Isaacs C., Daly M.B., Matloff E., Olopade O.I., Weber B.L.; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346(21): 1616–22. doi: 10.1056/NEJMoa012158.

37. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L., Hensley M., Hudis C.A., Ellis N.A., Boyd J., Borgen P.I., Barakat R.R., Norton L., Castiel M., Nafa K., Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002; 346(21): 1609–15. doi: 10.1056/NEJMoa020119.

38. Kemei Y., Kauff N.D., Robson M.E., Goldfrank D.J., Wadsworth E., Diiorio J., Boyd T., Hudis C.A., Barakat R.R., Offit K. Four-year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 1013.

39. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E., Crotty T.P., Myers J.L., Arnold P.G., Petty P.M., Sellers T.A., Johnson J.L., McDonnell S.K., Frost M.H., Jenkins R.B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 77–84. doi: 10.1056/NEJM199901143400201.

40. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L., Frost M.H., Grant C.S., Donohue J.H., Woods J.E., McDonnell S.K., Vockley C.W., Deffenbaugh A., Couch F.J., Jenkins R.B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(21): 1633–7. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.

41. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 233–7. doi: 10.1007/s10689-004-5811-3.

42. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., Пикунов Д.Ю., Поляков А.В. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. Медицинская генетика. 2017; 16(2): 11–8. [Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A., Pikanov D.Y., Polyakov A.V. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017; 16(2): 11–8. (in Russian)].

43. Idos G., Valle L. Lynch Syndrome [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> [cited 2021 Aug 21].

44. Stoffel E., Mukherjee B., Raymond V.M., Tayob N., Kastrinos F., Sparr J., Wang F., Bandipalliam P., Syngal S., Gruber S.B. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2009; 137(5): 1621–7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.039.

45. Barrow E., Robinson L., Alduaij W., Shenton A., Clancy T., Lalloo F., Hill J., Evans D.G. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009; 75(2): 141–9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x.

46. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., Guimbaud R., Buecher B., Bignon Y.J., Caron O., Colas C., Noguès C., Lejeune-Dumoulin S., Olivier-Faivre L., Polycarpe-Osaer F., Nguyen T.D., Desseigne F., Saurin J.C., Berthet P., Leroux D., Duffour J., Manouvrier S., Frébourg T., Sobol H., Lasset C., Bonaïti-Pellié C.; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011; 305(22): 2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.

47. Watson P., Vasen H.F.A., Mecklin J.P., Bernstein I., Aarnio M., Järvinen H.J., Myrha J., Stunde L., Wijnen J.T., Lynch H.T. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123(2): 444–9. doi: 10.1002/ijc.23508.

48. Bartosch C., Clarke B., Bosse T. Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). *Pathology*. 2018; 50(2): 222–37. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.010.

49. Lu K.H., Dinh M., Kohlmann W., Watson P., Green J., Syngal S., Bandipalliam P., Chen L.M., Allen B., Conrad P., Terdiman J., Sun C., Daniels M., Burke T., Gershenson D.M., Lynch H., Lynch P., Broaddus R.R. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(3): 569–74. doi: 10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae.

50. Helder-Woolderink J.M., Blok E.A., Vasen H.F., Hollema H., Mourits M.J., De Bock G.H. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016; 55: 65–73. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.005.

51. Pal T., Permut-Wey J., Kumar A., Sellers T.A. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(21): 6847–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1387.

52. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275506>. [cited 2021 Aug 20].

53. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Iyevleva A.G., Kornilov A.V., Suspsitsin E.N., Kuligina E.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Sokolova T.N., Sokolenko A.P., Togo A.V., Imyanov E.N. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur J Med Genet*. 2020; 63(3): 103753. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103753.

54. Auranen A., Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(5): 437–44. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01091.x.

55. Järvinen H.J., Renkonen-Sinisalo L., Aktán-Collán K., Peltomäki P., Aaltonen L.A., Mecklin J.P. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28): 4793–7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7784.

56. Stuckless S., Green J., Dawson L., Barrett B., Woods M.O., Dicks E., Parfrey P.S. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2013; 83(4): 359–64. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01929.x.

57. Ramus S.J., Song H., Dicks E., Tyrer J.P., Rosenthal A.N., Intermaggio M.P., Fraser L., Gentry-Maharaj A., Hayward J., Philpott S., Anderson C., Edlund C.K., Conti D., Harrington P., Barrowdale D., Bowtell D.D., Alsop K., Mitchell G.; AOCs Study Group, Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Alsop J., Jimenez-Linan M., Poblete S., Lele S., Stucheston-Campbell L., Moysich K.B., Sieh W., McGuire V., Lester J., Bogdanova N., Dürst M., Hillemanns P.; Ovarian Cancer Association Consortium, Odunsi K., Whittemore A.S., Karlan B.Y., Dörk T., Goode E.L., Menon U., Jacobs I.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D., Gayther S.A. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(11). doi: 10.1093/jnci/djv214.

58. Rafnar T., Gudbjartsson D.F., Sulem P., Jonasdottir A., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Besenbacher S., Lundin P., Stacey S.N., Gudmundsson J., Magnusson O.T., le Roux L., Orlygsson G., Helgadóttir H.T., Johannsdóttir H., Gylfason A., Tryggvadóttir L., Jonasson J.G., de Juan A., Ortega E., Ramon-Cajal J.M., Garcia-Prats M.D., Mayordomo C., Panadero A., Rivera F., Aben K.K., van Altena A.M., Massuger L.F., Aavikko M., Kujala P.M., Staff S., Aaltonen L.A., Olafsdóttir K., Björnsson J., Kong A., Salvarsdóttir A., Saemundsson H., Olafsson H., Olafsson K., Einarsson K.R., Gulcher J., Masson G., Kiemenev L.A., Mayordomo J.I., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet*. 2011; 43(11): 1104–7. doi: 10.1038/ng.955.

59. Norquist B.M., Harrell M.I., Brady M.F., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S., Bernards S.S., Casadei S., Yi Q., Burger R.A., Chan J.K., Davidson S.A., Mannel R.S., DiSilvestro P.A., Lankes H.A., Ramirez N.C., King M.C., Swisher E.M., Birrer M.J. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016; 2(4): 482–90. doi: 10.1001/jamaonc.2015.5495.

60. Tung N., Domchek S.M., Stadler Z., Nathanson K.L., Couch F., Garber J.E., Offit K., Robson M.E. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(9): 581–8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.

61. Easton D.F., Lesueur F., Decker B., Michailidou K., Li J., Allen J., Luccarini C., Pooley K.A., Shah M., Bolla M.K., Wang Q., Dennis J., Ahmad J., Thompson E.R., Damiola F., Pertesi M., Voegelé C., Mebirouk N., Robinot N., Durand G., Forey N., Luben R.N., Ahmed S., Aittomäki K., Anton-Culver H., Arndt V.; Australian Ovarian Cancer Study Group, Baynes C., Beckman M.W., Benitez J., Van Den Berg D., Blot W.J., Bogdanova N.V., Bojesen S.E., Brenner H., Chang-Claude J., Chia K.S., Choi J.Y., Conroy D.M., Cox A., Cross S.S., Czene K., Darabi H., Devilee P., Eriksson M., Fasching P.A., Figueroa J., Flyger H., Fostira F., Garcia-Closas M., Giles G., Glendon G., González-Neira A., Guénel P., Haiman C.A., Hall P., Hart S.N., Hartman M., Hoening M.J., Hsiung C.N., Ito H., Jakubowska A.,

- James P.A., John E.M., Johnson N., Jones M., Kabisch M., Kang D.; kConFab Investigators, Kosma V.M., Kristensen V., Lambrechts D., Li N.; Lifepool Investigators, Lindblom A., Long J., Lophatananon A., Lubinski J., Mannermaa A., Manoukian S., Margolin S., Matsuo K., Meindl A., Mitchell G., Muir K.; NBCS Investigators, Nevelsteen I., van den Otterland A., Peterlongo P., Phuah S.Y., Pylkäs K., Rowley S.M., Sangrajrang S., Schmutzler R.K., Shen C.Y., Shu X.O., Southey M.C., Surowy H., Swerdlow A., Teo S.H., Tollenaar R.A., Tomlinson I., Torres D., Truong T., Vachon C., Verhoef S., Wong-Brown M., Zheng W., Zheng Y., Nevanlinna H., Scott R.J., Andrulis I.L., Wu A.H., Hopper J.L., Couch F.J., Winqvist R., Burwinkel B., Sawyer E.J., Schmidt M.K., Rudolph A., Dörk T., Brauch H., Hamann U., Neuhausen S.L., Milne R.L., Fletcher O., Pharoah P.D., Campbell I.G., Dunning A.M., Le Calvez-Kelm F., Goldgar D.E., Tavtigian S.V., Chenevix-Trench G. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet.* 2016; 53(5): 298–309. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103529.
62. Lilyquist J., LaDuca H., Polley E., Davis B.T., Shimelis H., Hu C., Hart S.N., Dolinsky J.S., Couch F.J., Goldgar D.E. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(2): 375–80. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.030.
63. Kurian A.W., Hughes E., Handorf E.A., Gutin A., Allen B., Hartman A.R., Hall M.J. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precis Oncol.* 2017; 1: 1–12. doi: 10.1200/PO.16.00066.
64. Song H., Dicks E., Ramus S.J., Tyrer J.P., Intermaggio M.P., Hayward J., Edlund C.K., Conti D., Harrington P., Fraser L., Philpott S., Anderson C., Rosenthal A., Gentry-Maharaj A., Bowtell D.D., Alsop K., Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Alsop J., Jimenez-Linan M., Høgdall E., Høgdall C.K., Jensen A., Kjaer S.K., Lubiński J., Huzarski T., Jakubowska A., Gronwald J., Poblete S., Lele S., Sucheston-Campbell L., Moysich K.B., Odunsi K., Goode E.L., Menon U., Jacobs I.J., Gayther S.A., Pharoah P.D. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol.* 2015; 33(26): 2901–7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408.
65. Blackford A.N., Jackson S.P. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell.* 2017; 66(6): 801–17. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.015.
66. Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature.* 2003; 421(6922): 499–506. doi: 10.1038/nature01368.
67. Ciccio A., Elledge S.J. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell.* 2010; 40(2): 179–204. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.019.
68. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., Cerami E., Sander C., Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal.* 2013; 6(269). doi: 10.1126/scisignal.2004088.
69. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U., Gross B.E., Sumer S.O., Aksoy B.A., Jacobsen A., Byrne C.J., Heuer M.L., Larsson E., Antipin Y., Reva B., Goldberg A.P., Sander C., Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012; 2(5): 401–4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
70. Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(8): 1781–91. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945.
71. Marabelli M., Cheng S.C., Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol.* 2016; 40(5): 425–31. doi: 10.1002/gepi.21971.
72. Harter P., Hauke J., Heitz F., Reuss A., Kommos S., Marmé F., Heimbach A., Prieske K., Richters L., Burges A., Neidhardt G., de Gregorio N., El-Balat A., Hilpert F., Meier W., Kimmig R., Kast K., Seholi J., Baumann K., Jackisch C., Park-Simon T.W., Hanker L., Kröber S., Pfisterer J., Gevensleben H., Schmelzer A., Dietrich D., Neuhöfner T., Krockenberger M., Brucker S.Y., Nürnberg P., Thiele H., Altmüller J., Lamla J., Elser G., du Bois A., Hahnen E., Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One.* 2017; 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0186043.
73. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S., Agnew K.J., Gregorio N.C., Scroggins S., Garcia R.L., King M.C., Swisher E.M. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(3): 764–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
74. Lu H.M., Li S., Black M.H., Lee S., Hoiness R., Wu S., Mu W., Huether R., Chen J., Sridhar S., Tian Y., McFarland R., Dolinsky J., Tippin Davis B., Mexal S., Dunlop C., Elliott A. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1): 51–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
75. Carter N.J., Marshall M.L., Susswein L.R., Zorn K.K., Hiraki S., Arvai K.J., Torene R.L., McGill A.K., Yackowski L., Murphy P.D., Xu Z., Solomon B.D., Klein R.T., Hruska K.S. Germline pathogenic variants identified in women with ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2018; 151(3): 481–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.030.
76. Kotsopoulos J., Sopi V., Rosen B., Fan I., McLaughlin J.R., Risch H., Sun P., Narod S.A., Akbari M.R. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer.* 2017; 16(1): 29–34. doi: 10.1007/s10689-016-9919-z.
77. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., Lee A., Subramanian D., De Leener K., Fostira F., Tomiak E., Neuhausen S.L., Teo Z.L., Khan S., Aittomäki K., Moilanen J.S., Turnbull C., Seal S., Mannermaa A., Kallioniemi A., Lindeman G.J., Buys S.S., Andrulis I.L., Radice P., Tondini C., Manoukian S., Toland A.E., Miron P., Weitzel J.N., Domchek S.M., Poppe B., Claes K.B., Yannoukakos D., Concannon P., Bernstein J.L., James P.A., Easton D.F., Goldgar D.E., Hopper J.L., Rahman N., Peterlongo P., Nevanlinna H., King M.C., Couch F.J., Southey M.C., Winqvist R., Foulkes W.D., Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014; 371(6): 497–506. doi: 10.1056/NEJMoa1400382.
78. Spoto C.P.E., Gullo I., Carneiro F., Montgomery E.A., Brosens L.A.A. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: An algorithm for genetic testing. *Semin Diagn Pathol.* 2018; 35(3): 170–83. doi: 10.1053/j.semdp.2018.01.004.
79. Tiwari A.K., Roy H.K., Lynch H.T. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM.* 2016; 109(3): 151–8. doi: 10.1093/qjmed/hcv137.
80. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., Olschwang S., Boardman L.A., Gille J.J., Keller J.J., Westerman A.M., Scott R.J., Lim W., Trimbath J.D., Giardiello F.M., Gruber S.B., Offerhaus G.J., de Rooij F.W., Wilson J.H., Hansmann A., Möslin G., Royer-Pokora B., Vogel T., Phillips R.K., Spigelman A.D., Houlston R.S. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(10): 3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.

Поступила/Received 29.08.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 08.04.2022

Принята к публикации/Accepted 29.04.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котив Христина Богдановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250. Author ID (Scopus): 57193895371. ORCID: 0000-0002-0486-2404.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2661-9106. Author ID (Scopus): 36010503000. ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический меди-

динский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): G-3123-2013. Author ID (Scopus): 7004209770. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 6603322008.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Котив Христина Богдановна: дизайн статьи, составление черновика рукописи.

Городнова Татьяна Васильевна: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Соколенко Анна Петровна: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Берлев Игорь Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Имянитов Евгений Наумович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №21-75-30015.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Khristina B. Kotiv, MD, PhD, Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. Author ID (Scopus): 57193895371. ORCID: 0000-0002-0486-2404.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 36010503000. ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Researcher of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant Professor of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): G-3123-2013. Author ID (Scopus): 7004209770. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Igor V. Berlev, MD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6603322008.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Tumor Biology, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTION

Khristina B. Kotiv: study design, drafting of the manuscript.

Tatiana V. Gorodnova: study conception, drafting of the manuscript.

Anna P. Sokolenko: study conception, drafting of the manuscript.

Igor V. Berlev: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Evgeny N. Imyanitov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-75-30015.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.