

BRCA-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы

Т.Е. Тихомирова¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, А.А. Румянцев¹, М.Е. Абрамов¹, А.Ю. Анохин^{1,2}, А.Н. Луд¹,
С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²кафедра онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Татьяна Евгеньевна Тихомирова tikhomirova777@mail.ru

Рак яичников является гетерогенным заболеванием и занимает одно из ведущих мест по показателю смертности среди всех гинекологических злокачественных новообразований. Заболевание характеризуется высокой частотой наличия герминальных и соматических мутаций в генах-супрессорах *BRCA1/2*, которые, по разным источникам, встречаются в 10–27 % случаев. Определение мутаций в генах *BRCA1/2* является обязательным критерием диагностики и включает выполнение полногеномного секвенирования. Знание мутационного статуса заболевания важно не только для определения тактики лечения, но и в случае профилактики ряда злокачественных новообразований. Целью данного обзора является обобщение современных данных о течении, диагностике и лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичников. Также в статье представлены данные неинтервенционного многоцентрового исследования OVATAR по оценке распространенности герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, мутации в генах *BRCA1/2*, молекулярно-генетическое тестирование

Для цитирования: Тихомирова Т.Е., Тюляндина А.С., Румянцев А.А. и др. *BRCA*-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):56–62. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62

BRCA-associated ovarian cancer: a review of the current literature

T.E. Tikhomirova¹, A.S. Tyulyandina^{1,2}, A.A. Rumyantsev¹, M.E. Abramov¹, A.Yu. Anokhin^{1,2}, A.N. Lud¹, S.A. Tyulandin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Oncology Department of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Tatiana Evgenevna Tikhomirova tikhomirova777@mail.ru

Ovarian cancer is a heterogeneous disease and is the leading cause of mortality among all gynecological malignancies. The disease is characterized by a high frequency of germline and somatic mutations in *BRCA1/2* suppressor genes, which, according to various sources, occur in 10–27 % of all ovarian cancer cases. Determination of mutations in *BRCA1/2* genes is a mandatory diagnostic criteria and includes performing next generation sequencing. Knowledge of the disease mutational status is important not only in the case of determining treatment plan, but also in the case of prevention of the other malignant neoplasms. The purpose of this review is to summarize the current data on the disease characteristics, diagnosis and treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer. Also, the article presents data from a non-interventional multicenter OVATAR study to assess the prevalence of germline and somatic mutations in *BRCA1/2* genes in the Russian patient population.

Keywords: ovarian cancer, mutations in *BRCA1/2* genes, molecular genetic testing

For citation: Tikhomirova T.E., Tyulyandina A.S., Rumyantsev A.A. et al. *BRCA*-associated ovarian cancer: a review of the current literature. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(3):56–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62

Рак яичников (РЯ) является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний среди женщин и характеризуется самой высокой смертностью среди всех онкогинекологических новообразований. Несмотря на современные методики лечения с включением активных хирургических и современных лекарственных подходов, 5-летняя выживаемость больных составляет около 45 % [1]. Отсутствие методов скрининга приводит к тому, что в преобладающем большинстве случаев заболевание диагностируется на поздних стадиях [2], при которых показатели 5-летней выживаемости составляют лишь 17–39 % [3]. Столь поздняя диагностика заболевания обусловлена бессимптомным течением болезни на ранних стадиях и неспецифичностью проявления заболевания на поздних этапах. В связи с этим стоит острая необходимость развития скрининговых программ с широким охватом населения, которые обеспечили бы снижение заболеваемости данной онкопатологией.

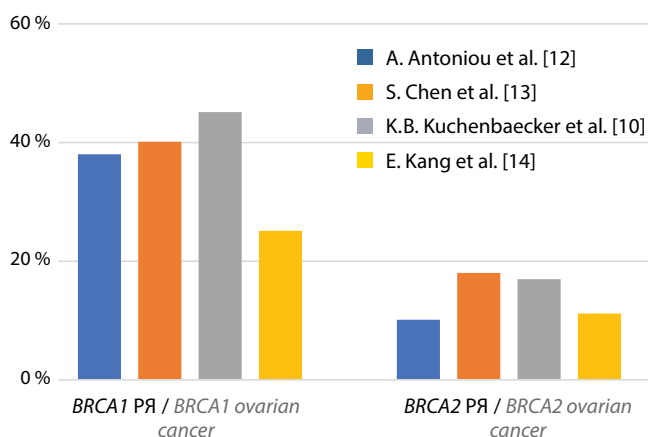
По данным мировой литературы, наиболее частой гистологической формой при РЯ является высокозлокачественная серозная карцинома (HGSO), на долю которой приходится около 70 % всех эпителиальных опухолей яичников и которая диагностируется в 80 % случаев на III–IV стадиях заболевания. Данные типы опухолей характеризуются высокой частотой выявления патогенных мутаций [4]. Новый виток в изучении РЯ начался благодаря появлению данных о его наследственной природе, а недавно вошедший в клиническую практику новый класс лекарственных препаратов PARP-ингибиторов позволяет надеяться на значительное увеличение выживаемости у больных с нарушением в системе репарации ДНК.

Определение наследственного характера заболевания берет свое начало с 1866 г., когда французский врач Пьер Поль Брока проследил семейный анамнез своей жены и задокументировал наследственную предрасположенность к злокачественным заболеваниям молочных желез и яичников [5]. Прошло почти 130 лет, прежде чем наследственный опухолевый синдром был подтвержден при помощи молекулярно-генетического тестирования. J. M. Hall и соавт. впервые опубликовали анализ семей с манифестацией рака молочной железы (РМЖ) в раннем возрасте, а также определили расположение гена *BRCA1* на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21) [6]. Через несколько лет после открытия в 1994 г. ген *BRCA1* был идентифицирован методом позиционного клонирования [7]. Вскоре после этого ген *BRCA2* был также обнаружен на 13-й хромосоме [8]. Данные открытия привели к заметному расширению наших знаний о генетической предрасположенности к вышеуказанным онкологическим заболеваниям у женщин, функциях данных генов и их влиянии на биологию опухолей, что привело к расширению арсенала профилактических и терапевтических подходов.

Гены предрасположенности к РМЖ 1 и 2 (*BRCA1/2*) являются независимыми генами опухолевой супрессии, приводящими к снижению пролиферативной способности клетки. Белки *BRCA1/2* отвечают за восстановление поврежденной ДНК, стабилизируя белки репарации и активируя контрольные точки, тем самым происходит репарация двунитевых разрывов с помощью механизма гомологической рекомбинации [9]. В связи с активным участием белков *BRCA1/2* в репарации ДНК мутации в одном из генов *BRCA1/2* ведут к дефектной работе продуктов данных генов, что приводит к накоплению повреждений ДНК в нормальной клетке. Результатом такого процесса может стать трансформация клетки в опухолевую. Однако стоит помнить, что не всегда мутация в генах *BRCA1/2* может приводить к развитию злокачественного новообразования.

При наличии мутаций в генах *BRCA1/2* значительно увеличивается риск развития РЯ, РМЖ, рака поджелудочной железы, меланомы. Кумулятивный риск возникновения РМЖ и РЯ к 80 годам составляет 72 и 44 % при мутации в гене *BRCA1* и 69 и 17 % у носительниц *BRCA2*-мутации. Следует отметить, что значимое увеличение риска развития РЯ возникает после 40 лет у носительниц *BRCA*-мутации [10]. По данным обзора литературы, риск развития РЯ к 70 годам значительно увеличивается и составляет 39–63 % при мутации в гене *BRCA1* и 16,5–27,0 % при мутации в гене *BRCA2* [11]. Результаты 2 ретроспективных метаанализов, крупного проспективного исследования, а также корейского исследования по определению кумулятивного риска развития РЯ представлены на рисунке.

Подходы к молекулярно-генетическому тестированию при РЯ за последние 25 лет подверглись значительным изменениям. Первоначально рекомендуемая популяция пациенток для проведения тестирования включала молодых женщин с отягощенным по РМЖ и РЯ семейным анамнезом, при этом целесообразность



Кумулятивный риск развития рака яичников (РЯ) к 70 годам у женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [10, 12–14]
 Cumulative risk of developing ovarian cancer by the age of 70 in women carrying mutations in the *BRCA1/2* genes [10, 12–14]

выполнения тестирования на 1-м этапе определял врач-генетик. Однако данный подход не охватывал более 40 % носительниц мутаций, у которых не было случаев заболевания в семье [15]. Спустя годы показания расширились до выполнения тестирования всем пациенткам с впервые выявленным РЯ. По мере накопления международного опыта в диагностике и лечении *BRCA*-ассоциированного РЯ, а также снижения стоимости выполнения генетического анализа в 2017 г. было принято решение о проведении молекулярно-генетического тестирования методом полного геномного секвенирования всем пациенткам с впервые выявленным морфологически подтвержденным РЯ, раком маточных труб или первичным раком брюшины, за исключением муцинозного и светлоклеточного вариантов [16].

Изначально РЯ на фоне носительства патогенной мутации в генах *BRCA1/2* считался казуистически редким случаем. По мере накопления информации и данных, появления новых методов выявления *BRCA*-ассоциированный РЯ становится распространенной рутинной ситуацией в наше время.

В России исследования по изучению популяции пациенток с наследственным РЯ начались во 2-м десятилетии XXI века. Изначально определялись типичные мутации основным традиционным методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР). Данная методика позволяет определить частые мутации – те, которые встречаются в популяции чаще, чем в 2 % случаев. Были созданы панели для определения таких генетических изменений, которые включают 8 мутаций «основателя» [17]. Из 8 определяемых мутаций 7 относятся к гену *BRCA1* и 1 мутация – к гену *BRCA2*. Однако стоит отметить недостаток этого метода: отобранные для проведения ПЦР мутации наиболее часто встречаются у славянской этнической группы, при этом среди других народов России данные мутации определяются крайне редко [17]. Иными словами, у других этнических групп, в которых наблюдаются в основном редкие мутации, *BRCA*-ассоциированный РЯ не будет выявлен. В связи с этим полное геномное секвенирование, которое в настоящий момент является рутинным методом в большинстве стран мира, начинает также активно развиваться в РФ.

При отрицательном результате ПЦР следующим этапом диагностики наследственного РЯ в России является использование метода секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS). Преимуществом данного исследования является широта панели изучаемых генов, что повышает вероятность определения редких мутаций. Принцип метода основан на одномоментном секвенировании тысячи молекул ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), что позволяет сократить сроки выполнения анализа, а также увеличить объем получаемых данных. Метод полного геномного секвенирования можно использо-

вать не только при анализе образцов крови, для определения герминальных (наследственных) мутаций, но и для поиска соматических изменений при исследовании образца опухолевой и здоровой ткани, что представляется более удобным.

Проведение генетического тестирования важно не только в случае подтвержденного онкологического заболевания. Здоровые женщины с отягощенным по РМЖ и РЯ семейным анамнезом получили шанс на значительное снижение риска развития у них злокачественных опухолей. Существующие данные демонстрируют, что у здоровых носительниц мутации в генах *BRCA1/2* профилактическое выполнение билатеральной сальпингооофорэктомии ассоциировано со снижением риска развития РЯ на 80 % и снижением смертности от всех причин на 77 % [18].

Важным вопросом для мирового научного сообщества является частота распространенности *BRCA*-ассоциированного РЯ. Как оказалось, в разных странах и разных этнических группах частота встречаемости данных мутаций различна.

В целом мутации в генах *BRCA1/2* в общей популяции встречаются у 1 из 300–600 человек и, по разным источникам, имеют место в 10–27 % случаев РЯ [19]. В некоторых популяциях пациенток частота наследования данных мутаций несколько выше, чем в общей популяции. Так, встречаемость мутаций в этнической группе евреев ашкенази по крайней мере в 10 раз выше и составляет 1 случай на 40 человек [20]. Большинство случаев наследственного РЯ и РМЖ связаны с мутацией в гене *BRCA1*, а наиболее частой в славянской популяции пациенток является мутация с.5266dupC (также известная как 5382insC), которая составляет 70 % всех мутаций в этом гене при РМЖ и около 60 % при РЯ [17, 21]. К другим частым мутациям, встречающимся в западной части территории России, относятся с.4035delA, с.181T>G и с.68_69delAG.

По данным крупных исследований, мутации в генах *BRCA1/2* имеют сопоставимую частоту встречаемости среди различных рас и этнических групп [22]. Однако существуют значительные различия в спектре мутаций, поэтому метод полного геномного секвенирования является удобным. В российском исследовании 2021 г. проводился анализ генов репарационной системы в 139 образцах крови пациенток из татарской популяции с наследственными РЯ и РМЖ [23]. По результатам исследования у пациенток славянского происхождения была выявлена мутация 5382insC (NM_007300.3: c.5329dup) в 36 % случаев, в то время как в татарской популяции пациенток – лишь в 7 % случаев. Также в крупном анализе 2010 г. была собрана информация о широком спектре мутаций среди женщин европейских стран [24]. Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что проведение первоначального генетического скрининга наиболее частых мутаций оправдано среди популяции пациенток

с высокой частотой мутаций «основателей». Однако гетерогенность распределения мутаций среди европейского населения определяет важность проведения полного анализа генов *BRCA1/2*. Таким образом, высокая роль применения расширенных методов диагностики с целью выявления редких мутаций среди различных этнических популяций.

В связи с аутосомно-доминантным вариантом наследования мутаций в генах *BRCA1/2* вероятность передачи гена составляет 50 %, что, в свою очередь, приводит к закреплению мутаций в последующих поколениях. Семьи, в которых зарегистрировано несколько случаев РМЖ и/или РЯ, демонстрируют более высокую распространенность мутаций в генах *BRCA1/2*, чем семьи без отягощенного наследственного анамнеза. Поэтому предполагалось, что эти данные позволят идентифицировать больных для проведения генетического тестирования. В канадском исследовании 2019 г. изучались распространенность герминальных мутаций среди пациенток с РЯ и связь заболевания с семейным анамнезом [25]. Оказалось, что вероятность носительства герминальной *BRCA1/2* мутации у пациенток без отягощенного семейного анамнеза составила 14 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9–22), у пациенток с наличием по крайней мере 1 родственника с подтвержденным РЯ – 45 % (95 % ДИ 31–59), и 47 % (95 % ДИ 40–54) – при подтвержденном в семье случае РМЖ. При наличии в семейном анамнезе случаев РЯ и РМЖ вероятность носительства герминальной мутации в генах *BRCA1/2* достигает 60 % (95 % ДИ 50–68) (табл. 1).

Анализ семейного анамнеза также проводился в первом крупном наблюдательном исследовании для оценки подходов к лечению РЯ [26]. В исследование

OVATAR было включено 500 пациенток из 29 российских лечебных центров. Отягощенный семейный анамнез был выявлен у 44 % (62 из 141) пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, при этом в популяции пациенток с «диким типом» мутации данный показатель составил 18,9 % (67 из 355), $p = 0,0001$. Таким образом, наличие информации о семейном анамнезе является важным, но не абсолютным предсказывающим фактором о наличии *BRCA*-ассоциированного РЯ.

По данным медицинской литературы, частота герминальных мутаций в общей популяции пациенток со злокачественными новообразованиями яичников составляет около 18–30 %, а соматических мутаций – около 6–8 % [27, 28]. В исследовании, проведенном в 2016 г., выполняли анализ крови и опухолевых образцов, полученных от 343 пациенток со злокачественным новообразованием яичников [29]. Методом NGS и с помощью панели генов Agilent SureSelect XT среди носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* герминальные мутации были определены в 84,9 % случаев (21,8 % от общего числа пациенток), а доля соматических мутаций возросла до 15,1 % (4,0 % от общего числа пациенток). Также в вышеупомянутом российском исследовании OVATAR определение мутаций в генах *BRCA1/2* было проведено 496 (99,2 %) пациенткам, при этом мутации определялись в крови и/или опухолевом материале [26]. Методами диагностики мутации в крови в разных центрах были аллельспецифическая ПЦР, высокоразрешающее плавление (HRM), секвенирование по Сэнгеру. При расширенном генетическом тестировании использовались NGS и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA). По результатам исследования частота мутаций в генах

Таблица 1. Вероятность носительства герминальной мутации в генах *BRCA1/2* в зависимости от семейного анамнеза [25]

Table 1. Probability of carrying a germline mutation in the *BRCA1/2* genes depending on family anamnesis [25]

Мутационный статус Mutation status	Всего Total		Семейный анамнез Family anamnesis							
			Отсутствие РМЖ/РЯ Absence of BC/OC		1 и более случаев РЯ, отсутствие РМЖ 1 and more cases of OC, no BC		1 и более случаев РМЖ, отсутствие РЯ 1 and more cases of BC, no OC		1 и более случаев РМЖ и 1 и более случаев РЯ 1 and more cases of BC, 1 and more cases of OC	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>BRCA1</i>	143	32,3	7	6,3	17	36,2	60	34,3	59	54,1
<i>BRCA2</i>	41	9,3	9	8,0	4	8,5	22	12,6	6	5,5
Отсутствие мутаций No mutations	259	58,4	96	85,7	26	5,3	93	53,1	44	40,4
Всего Total	443		112	25,3	47	10,6	175	39,5	109	24,6

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; РЯ – рак яичников.

Note. BC – breast cancer; OC – ovarian cancer.

BRCA1/2 в российской популяции пациенток оказалась высокой и составила 28,4 % (141 из 496). При этом частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,5 % (117 из 141), а соматических – 4,8 % (24 из 141). Таким образом, проанализировав полученные данные, можно сделать вывод о высокой частоте распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток, что составляет практически 1/3 всех случаев РЯ. Таким образом, вариабельность частоты встречаемости зависит от этнической популяции, территории, на которой проживают пациентки.

Данные научной литературы демонстрируют, что большинство случаев *BRCA*-ассоциированного РЯ выявляются на поздних стадиях и опухоли имеют гистологическое строение высокзлокачественной серозной карциномы [30], а наиболее частой локализацией опухоли являются маточные трубы [31]. Частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* при эндометриоидном и светлоклеточном РЯ составляет 5–15 %, а для светлоклеточного и муцинозного подтипов такие мутации являются казуистической ситуацией [10]. По результатам крупного исследования CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*) более 70 % случаев *BRCA*-ассоциированного РЯ представлены высокзлокачественной серозной карциномой (табл. 2), а это преобладающее число больных [32].

Таблица 2. Распределение морфологического типа и степени злокачественности опухолей яичников у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [32], n (%)

Table 2. Distribution of morphological type and grade of malignancy of ovarian tumors in carriers of mutations in the *BRCA1/2* genes [32], n (%)

Показатель Parameter		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Всего Total
Морфологический тип опухоли Morphological type of tumor	Серозный Serous	534 (66,0)	191 (70,0)	725 (67,0)
	Муцинозный Mucinous	11 (1,0)	4 (1,0)	15 (1,0)
	Эндометриоидный Endometrioid	94 (12,0)	33 (12,0)	127 (12,0)
	Светлоклеточный Clear-cell	8 (1,0)	8 (3,0)	16 (1,0)
	Другой Other	166 (20,0)	36 (13,0)	202 (19,0)
	Всего Total	813 (100)	272 (100)	1085 (100)
Степень злокачественности Grade of malignancy	1	17 (3,0)	11 (6,0)	28 (4,0)
	2	104 (20,0)	37 (21,0)	141 (20,0)
	3	407 (77,0)	128 (73,0)	535 (76,0)
	Всего Total	528 (100)	176 (100)	704 (100)

Схожие результаты продемонстрировало российское исследование OVATAR, в котором больше половины случаев *BRCA*-ассоциированного РЯ были выявлены на поздних стадиях: стадия IIIС – 53,3 % (78 из 141), стадия IV – 10,6 % (15 из 141). В 93,6 % случаев (132 из 141) опухоль локализовалась в яичниках, в 6,4 % (9 из 141) – в маточных трубах [26]. Гистологический тип опухоли был представлен серозной аденокарциномой в 94,3 % (133 из 141) случаев, эндометриоидной аденокарциномой – в 4,3 % (6 из 141), смешанной формой – в 0,7 % (1 из 141), недифференцированным типом – в 0,7 % (1 из 141). Высокая степень злокачественности опухолевой ткани была обнаружена в 76,6 % (108 из 141) случаев.

Таким образом, ни наследственный анамнез, ни клиническая картина, ни морфологический подтип опухоли не могут быть предикторами потенциальной выявляемости мутации в генах *BRCA1/2* у больных РЯ.

Стратегия лечения РЯ за последние 10 лет кардинально изменилась с появлением PARP-ингибиторов и позволила перевести распространенные стадии РЯ в категорию хронических заболеваний у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ [33]. Возможность использования PARP-ингибиторов стала мотивирующим звеном для развития методики выявления пациенток, являющихся носителями данных мутаций. В настоящий момент в мире зарегистрировано уже 3 PARP-ингибитора (олапариб, нирапариб и рукапариб), продемонстрировавших свою эффективность у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ, также они являются стандартом поддерживающего лечения после 1-й линии терапии. В России в настоящий момент зарегистрирован 1 PARP-ингибитор – олапариб, который первым доказал свою эффективность у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ. По результатам исследования SOLO 1 препарат был одобрен для лечения распространенных стадий *BRCA*-ассоциированного РЯ после полного или частичного ответа после проведенной 1-й линии платиносодержащей химиотерапии [34]. Применение олапариба достоверно увеличивало выживаемость без прогрессирования примерно на 3 года по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 0,30; 95 % ДИ 0,23–0,41). При этом применение препарата позволяет снизить риск прогрессирования или смерти на 70 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе олапариба составила 48 % по сравнению с 21 % в группе плацебо. Показатель общей выживаемости в настоящее время не достигнут. Таким образом, описана высокая эффективность применения олапариба при РЯ у пациенток с герминальными или соматическими мутациями в гене *BRCA1/2* с вероятностью полной излечиваемости пациенток с распространенными стадиями заболевания в половине случаев.

В исследовании III фазы SOLO 2 изучалась эффективность олапариба у пациенток с рецидивом РЯ

с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* в качестве поддерживающей терапии после полного или частичного ответа на платиносодержащую химиотерапию [35]. Оказалось, что медиана продолжительности жизни в группе олапариба была на 13 мес больше по сравнению с группой плацебо и составила 51,7 мес (отношение рисков 0,74; 95 % ДИ 0,54–1,00; $p = 0,054$). Таким образом, назначение олапариба при рецидивах *BRCA*-ассоциированного РЯ позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациенток. Знание о наличии мутации в генах *BRCA1/2* у больных РЯ является крайне необходимым для определения успешной тактики лечения данной категории пациенток.

С момента открытия в 1990 г. исследование генов *BRCA1/2* привело к пониманию роли мутаций в канцерогенезе, а с недавнего времени позволило направ-

вить полученные знания на реализацию терапевтического потенциала. Определение мутаций в генах *BRCA1/2* не только позволяет помочь пациенткам с уже диагностированным РЯ, но также дает шанс снизить риск развития злокачественных опухолей яичников у родственников носителей патогенных мутаций. Кроме того, с применением нового класса препаратов PARP-ингибиторов значительно улучшились результаты лечения и увеличилась продолжительность жизни пациенток с выявленными герминальными или соматическими мутациями в генах *BRCA1/2*. Расширение наших знаний о роли мутаций в развитии и исходах РЯ несет огромный потенциал для снижения риска развития заболевания, а также разработки современных методов лечения, позволяющих значительно продлить жизнь пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:3–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
- American Cancer Society – Cancer Facts and Figures 2019. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>.
- American Cancer Society. Cancer Statistics Center. Available at: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>.
- McCluggage W.G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43(5):420–32. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328348a6e7
- Невмержицкая Н.Н., Дзевульская И.В., Безштанько Н.А. и др. Выдающийся Поль Брокка (к 140-летию со дня памяти). *Вестник проблем биологии и медицины* 2020;1(155):12–6. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-12-16
 Nevmerzhtskaya N.N., Dzevulskaya I.V., Bezhtanko N.A. et al. Outstanding Paul Brocca (on the occasion of the 140th anniversary of the memory). *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems of Biology and Medicine* 2020;1(155):12–6. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-12-16
- Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684–9. DOI: 10.1126/science.2270482
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. a strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994;266(5182):66–71. DOI: 10.1126/science.7545954
- Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265(5181):2088–90. DOI: 10.1126/science.8091231
- Lord C.J., Ashworth A. the DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012;481:287–94. DOI: 10.1038/nature10760
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2021;28(6):1167–80. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
- Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–30. DOI: 10.1086/375033
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;10(25):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
- Kang E., Kim S.W. the Korean hereditary breast cancer study: review and future perspective. *J Breast Cancer* 2013;16:245–53. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.3.245
- Eccles D.M., Balmaña J., Clune J. et al. Selecting patients with ovarian cancer for germline *BRCA* mutation testing: findings from guidelines and a systematic literature review. *Adv Ther* 2016;33(2):129–50. DOI: 10.1007/s12325-016-0281-1
- Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(2):191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007
- Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. *Пособие для врачей. М.: ИГ РОНЦ, 2014. 64 с.*
 Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Medical genetic counseling and DNA diagnostics for hereditary predisposition to breast cancer and ovarian cancer. a guide for doctors. Moscow: IG RONTs, 2014. 64 p.
- Finch A.P., Lubinski J., Møller P. et al. 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
- Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2654–63. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Erratum in: *J Clin Oncol* 2012;30(33):4180.
- Struwing J.P., Hartge P., Wacholder S. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401–8. DOI: 10.1056/NEJM199705153362001
- Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В. и др. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России. *Сибирский онкологический журнал* 2008;(3):43–9.
 Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mityushkina N.V. et al. Hereditary

- mutations in Russian patients with early, family and bilateral breast cancers. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;(3):43–9.
22. Safra T., Lai W.C., Borgato L. et al. *BRCA* mutations and outcome in epithelial ovarian cancer (EOC): experience in ethnically diverse groups. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 8):viii63–viii68. DOI: 10.1093/annonc/mdt315
 23. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Еникеев Р.Ф. и др. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(2):61–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67
 Brovkina O.I., Gordiev M.G., Enikeev R.F. et al. Repairation system genes: population differences in hereditary ovarian and breast cancer determined by next-generation sequencing. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2017;13(2):61–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67
 24. Janavičius R. Founder *BRCA1/2* mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010;1(3):397–412. DOI: 10.1007/s13167-010-0037-y
 25. Singer C.F., Tan Y.Y., Muhr D. et al. Association between family history, mutation locations, and prevalence of *BRCA1* or 2 mutations in ovarian cancer patients. *Cancer Med* 2019;8(4):1875–81. DOI: 10.1002/cam4.2000
 26. Саевец В.В., Тюляндина А.С., Кекеева Т.В. и др. Финальный анализ неинтервенционного исследования OVATAR: диагностические и лечебные подходы к лечению рака яичников в России. Анализ группы с мутациями *BRCA*. Злокачественные опухоли 2019;9(3S1):90, 91.
 Saevets V.V., Tjulandina A.S., Kekeeva T.V. et al. Non-interventional study OVATAR final report: Diagnostic and treatment approaches in Russian ovarian cancer population. *BRCAm* group analysis. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2019;9(3S1):90, 91.
 27. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I. et al. 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
 28. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609–15. DOI: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature* 2012;490(7419):298.
 29. Hahnen E., Baumann K., Heimbach A. et al. Prevalence of somatic mutations in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1 study). *J Clin Oncol* 2016;34:5544.
 30. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260–5. DOI: 10.1001/jama.283.17.2260
 31. Pan Z., Xie X. *BRCA* mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget* 2017;8(57):97657–70. DOI: 10.18632/oncotarget.18280
 32. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L. et al. Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(1):134–47. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775
 33. Aoki D., Chiyoda T. PARP inhibitors and quality of life in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1012–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30435-2
 34. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
 35. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Е. Тихомирова / T.E. Tikhomirova: <https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
 А.С. Тюляндина / A.S. Tyulyandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>
 А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
 М.Е. Абрамов / M.E. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>
 А.Ю. Анохин / A.Yu. Anokhin: <https://orcid.org/0000-0001-8981-5748>
 А.Н. Луд / A.N. Lud: <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
 С.А. Тюляндин / S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.07.2022. **Принята к публикации:** 11.08.2022.
Article submitted: 15.07.2022. **Accepted for publication:** 11.08.2022.