

Для цитирования: Соколенко А.П., Полетаева С.В., Шестакова А.Д., Городнова Т.В., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. HRD-негативная карцинома яичника высокой степени злокачественности у пациентки с наследственной мутацией *BRCA2*. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 139–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-139-146

For citation: Sokolenko A.P., Poletaeva S.V., Shestakova A.D., Gorodnova T.V., Berlev I.V., Imyanitov E.N. HRD-negative high-grade carcinoma of the ovary in *BRCA2* pathogenic variant carrier. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 139–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-139-146

## HRD-НЕГАТИВНАЯ КАРЦИНОМА ЯИЧНИКА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ МУТАЦИЕЙ *BRCA2*

А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, С.В. Полетаева<sup>3,4</sup>, А.Д. Шестакова<sup>1</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

<sup>4</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России

Россия, 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50

### Аннотация

**Актуальность.** Дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) – это важный предиктивный маркер эффективности препаратов платины и ингибиторов поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Наследственные или соматические мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* являются наиболее частой причиной HRD в карциномах яичника. Однако в некоторых случаях у носителей патогенных наследственных мутаций *BRCA1/2* в опухоли сохраняется нормальная копия соответствующего гена и фенотип HRD не формируется. **Цель исследования** – описание морфологического и молекулярного портрета карциномы яичника высокой степени злокачественности у пациентки с наследственной мутацией *BRCA2*, не демонстрирующей дефицита гомологичной репарации ДНК. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение пациентки, 48 лет, с синхронными первично-множественными злокачественными новообразованиями: high-grade карциномой яичника и колоректальной аденокарциномой. У пациентки выявлен известный патогенный вариант *BRCA2* с.658\_659delGT [rs80359604]. Учитывая неопределенный гистологический вариант низкодифференцированной карциномы, а именно, отсутствие экспрессии маркеров серозной или эндометриоидной дифференцировки, а также высокую экспрессию HER2, выполнено дополнительное молекулярное исследование метастатических очагов в лимфатических узлах. Обнаружено, что в данной опухоли профиль хромосомной нестабильности не соответствует HRD и наблюдается делеция мутантного аллеля *BRCA2*, что исключает *BRCA*-подобный фенотип. **Заключение.** Новообразования, развивающиеся у носителей патогенных вариантов генов гомологичной рекомбинации, требуют более детального молекулярного анализа для подтверждения дефицита ДНК-репарации.

**Ключевые слова:** карцинома яичника высокой степени злокачественности, дефицит системы репарации путем гомологичной рекомбинации, мутации *BRCA1* и *BRCA2*, потеря гетерозиготности, *BRCA*-подобный фенотип.

## HRD-NEGATIVE HIGH-GRADE CARCINOMA OF THE OVARY IN *BRCA2* PATHOGENIC VARIANT CARRIER

A.P. Sokolenko<sup>1,2</sup>, S.V. Poletaeva<sup>3,4</sup>, A.D. Shestakova<sup>1</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>,  
I.V. Berlev<sup>1</sup>, E.N. Imyaninov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia  
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

<sup>4</sup>Samara Regional Clinical Oncology Hospital of the Ministry of Health of Russia  
50, Solnechnaya St., Samara, 443031, Russia

### Abstract

**Background.** Homologous recombination deficiency (HRD) is a valuable molecular marker for predicting response to platinum agents and poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitors. Germline and somatic alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are the major cause of HRD in ovarian cancer. However, in some cases, tumors arising in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variants do not lose the normal copy of the corresponding gene and are not deficient for homologous recombination. **Aim of the study** was to present a case of high-grade ovarian carcinoma without HRD phenotype developed in a *BRCA2* mutation carrier. **Case report.** A 48-year-old woman was diagnosed with multiple primaries: HER2-positive high-grade ovarian cancer and colorectal adenocarcinoma. Analysis of the coding *BRCA1/BRCA2* sequences revealed the germline *BRCA2* c.658\_659delGT [rs80359604] pathogenic variant. Given the unusual histological features, namely the absence of serous or endometrioid markers and high HER2 expression, we performed additional molecular analysis of the metastatic lesions in the lymph nodes. In all samples, the pattern of chromosomal instability did not match the HRD profile and there was loss of the mutant copy of the *BRCA2* gene. Therefore, this tumor lacked the BRCAness phenotype. **Conclusion.** Tumors arising in HRR gene mutation carriers require additional molecular analysis for a comprehensive assessment of HRD.

**Key words:** *BRCA1* and *BRCA2* mutations, loss of heterozygosity, BRCAness, high-grade ovarian carcinoma, homologous recombination deficiency.

### Введение

Дефицит гомологичной рекомбинации (HRD, homologous recombination deficiency) – фенотип, характеризующийся неспособностью клеток эффективно исправлять двуниевые разрывы ДНК и межцепочечные сшивки. Наиболее точным механизмом репарации подобных повреждений является гомологичная рекомбинация (HRR, homologous recombination repair), которая позволяет достичь прецизионного восстановления ДНК за счет использования в качестве матрицы цепей ДНК гомологичной хромосомы [1]. Нормальное функционирование HRR обеспечивается целым рядом белков, среди которых ключевую роль играют *BRCA1* и *BRCA2*. Феномен дефицита гомологичной рекомбинации был впервые описан при наследственном *BRCA1/2*-ассоциированном раке молочной железы и яичника. Патогенез этих новообразований включает полную внутриопухольную инактивацию *BRCA1* или *BRCA2*, чаще всего за счет сочетания патогенной наследственной мутации и соматической инактивации оставшегося нормального аллеля. Механизмом инактивации второй копии гена могут быть как делеции соответствующего сегмента хромосомы

(loss-of-heterozygosity, LOH), так и соматические микромутации. Еще один вариант – нарушение экспрессии мРНК вследствие гиперметиляции или иных эпигенетических изменений [2]. Нарушение гомологичной рекомбинации сопровождается использованием альтернативных, гораздо менее точных путей репарации двуцепочечных разрывов ДНК, в частности негомологичного соединения концов (NHEJ, non-homologous end joining), и приводит к появлению характерного паттерна хромосомных изменений (genomic scar). Для оценки подобного HRD-ассоциированного геномного профиля предложено несколько подходов, например тест, оценивающий суммарный размер регионов с потерей гетерозиготности (genomic LOH, gLOH) [3]. Еще один известный тест – определение показателя HRD как суммы трех характеристик опухолевого генома: количества участков потери гетерозиготности размером более 15 Мб (LOH), хромосомных разрывов между фрагментами более 10 Мб (large-scale state transitions, LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (telomeric allelic imbalance, TAI) [4–7]. Показатель HRD >42 считается признаком дефицита гомологичной рекомбинации.

Неспособность эффективно восстанавливать ДНК делает HR-дефицитные карциномы исключительно чувствительными к химиопрепаратам, вызывающим межцепочечные сшивки (например, производным платины), и ингибиторам PARP [8]. Таким образом, диагностика HRD имеет большое практическое значение, так как позволяет отбирать пациентов с опухолями, потенциально чувствительными к упомянутой лекарственной терапии. В некоторых случаях опухоли у носителей патогенных наследственных мутаций *BRCA1/2* не демонстрируют инактивации нормального аллеля гена; это особенно характерно для новообразований, которые не относятся к спектру *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей [9–10]. В соответствии с современными рекомендациями для назначения PARP-ингибиторов достаточно обнаружения наследственной мутации *BRCA1/2*. Между тем последующий анализ соматического статуса второго аллеля и/или паттерна хромосомной нестабильности позволил бы более точно предсказать чувствительность к терапии. В данном сообщении мы приведем клинический пример агрессивного течения карциномы яичника без дефицита гомологичной рекомбинации у носительницы мутации *BRCA2*.

#### Клиническое наблюдение

Больная В., 48 лет, проходила лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» с диагнозом первично-множественное злокачественное новообразование: рак яичника (C56), рак прямой кишки (C20). В июне 2021 г. при УЗИ органов малого таза обнаружено смещаемое образование в проекции правого яичника 141×92 мм с утолщенными стенками и густой взвесью. В августе 2021 г. выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, удаление увеличенного параортального лимфатического узла. Правый яичник представлен кистозной опухолью с коричневым содержимым. После патоморфологического исследования гистологический диагноз сформулирован как злокачественная смешанная герминогенная опухоль (дисгерминома в сочетании с опухолью эндометриального синуса), метастаз злокачественной герминогенной опухоли в параортальный лимфатический узел (pT1aN1bM0). В адъювантном режиме пациентка получила 6 циклов стандартной химиотерапии (наклитаксел и карбоплатин; последний цикл в феврале 2022 г.). В мае 2022 г. больная оперирована по поводу рака прямой кишки (pT1N0M0); при гистологическом исследовании установлена умеренно дифференцированная колоректальная аденокарцинома.

В октябре 2022 г. по результатам позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии зарегистрировано прогрессирование заболевания: множественные метастазы в

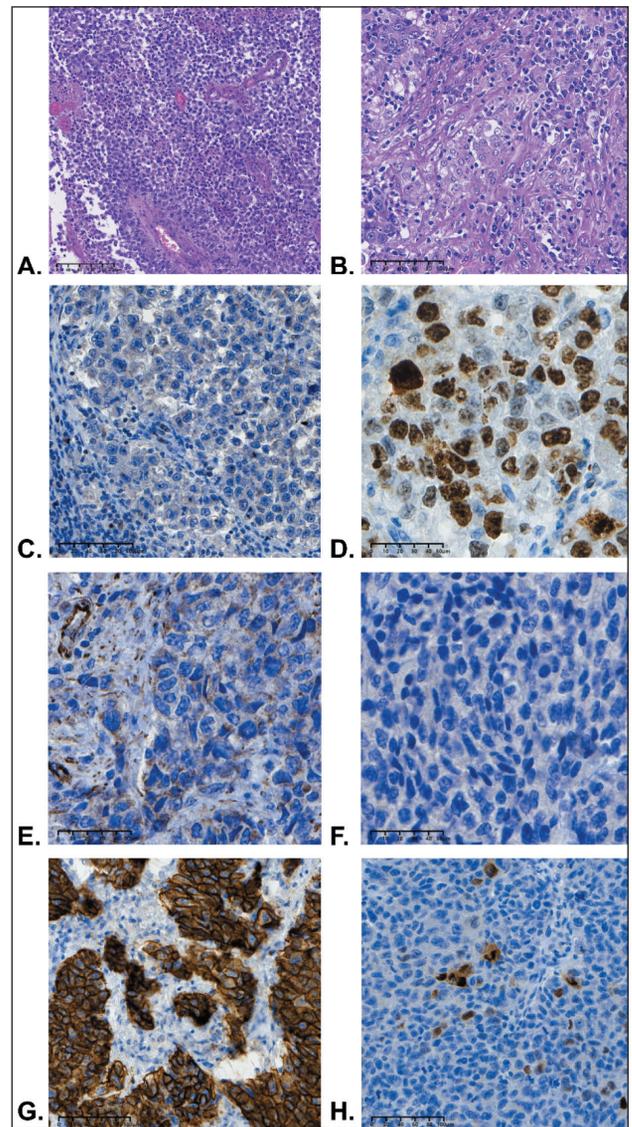


Рис. 1. Микрофото. HER2-позитивная карцинома яичника высокой степени злокачественности у пациентки с мутацией *BRCA2* с.658\_659delGT:

А. Фрагмент лимфоузла с комплексами неопластических клеток (образец 2021 г., ×100); В. Клетки низкодифференцированной карциномы (образец 2023 г., ×200); С. Отсутствие экспрессии OCT 3/4 (образец 2021 г., ×200). D. Положительная экспрессия Ki67 (образец 2021 г., ×400); E. Отсутствие ядерной экспрессии WT1 (образец 2023 г., ×400); F. Отсутствие экспрессии PAX8 (образец 2023 г., ×400); G. Диффузная интенсивная мембранная экспрессия HER2 (образец 2023 г., ×200); H. Экспрессия PgR до 10 % (образец 2021 г., ×200). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. HER2-positive high-grade carcinoma of the ovary in a *BRCA2* с.658\_659delGT carrier: A. Lymph node with neoplastic foci (specimen 2021, ×100); B. Poorly differentiated carcinoma (specimen 2023, ×200); C. Negative OCT 3/4 expression (specimen 2021, ×200); D. Expression of the Ki67 (specimen 2021, ×400); E. WT1 negative immunorepression (specimen 2023, ×400); F. PAX8 negative immunorepression (specimen 2023, ×400); G. Strong positive HER2 expression (specimen 2023, ×200); H. PgR expression up to 10 % (specimen 2021, ×200). Note: created by the authors

**ИГХ-исследование опухолевых образцов – метастазов карциномы яичника в параортальный лимфатический узел (образец 2021 г.) и лимфоузел средостения (образец 2023 г.)**

**IHC analysis of metastatic lesions in paraaortic lymph node (specimen 2021) and mediastinal lymph node (specimen 2023)**

ИГХ-маркер/ IHC marker	Экспрессия в образце 2021 г./ Expression in 2021 sample	Экспрессия в образце 2023 г./ Expression in 2023 sample
CK7	Диффузная/Diffuse	Фокальная/Focal
CD117	Негативная/Negative	Негативная/Negative
ОСТ 3/4	Негативная/Negative	Негативная/Negative
TTF1	Негативная/Negative	Негативная/Negative
CK20	Негативная/Negative	Негативная/Negative
Synaptophysin	Негативная/Negative	Негативная/Negative
WT1	Мембранно-цитоплазматическая/ Membranous and cytoplasmic	Мембранно-цитоплазматическая/ Membranous and cytoplasmic
CDX2	Фокальная ядерная/Focal nuclear	Фокальная ядерная/Focal nuclear
ER	Негативная/Negative	Негативная/Negative
PgR	Up to 10 %	Негативная/Negative
Her2	Диффузноинтенсивная мембранная (+++)/ Diffuse membranous (+++)	Диффузноинтенсивная мембранная (+++)/ Diffuse membranous (+++)
p53	–	Фокальная ядерная слабой интенсивности (дикий тип)/ Focal nuclear, weak intensity (wild-type)
p63	–	До 20 % в очагах плоскоклеточной метаплазии/ Up to 20 % in squamous metaplasia foci
MSH2	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
MSH6	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
MLH1	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
PMS2	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
Ki67	До 90 %/Up to 90 %	До 90 %/Up to 90 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

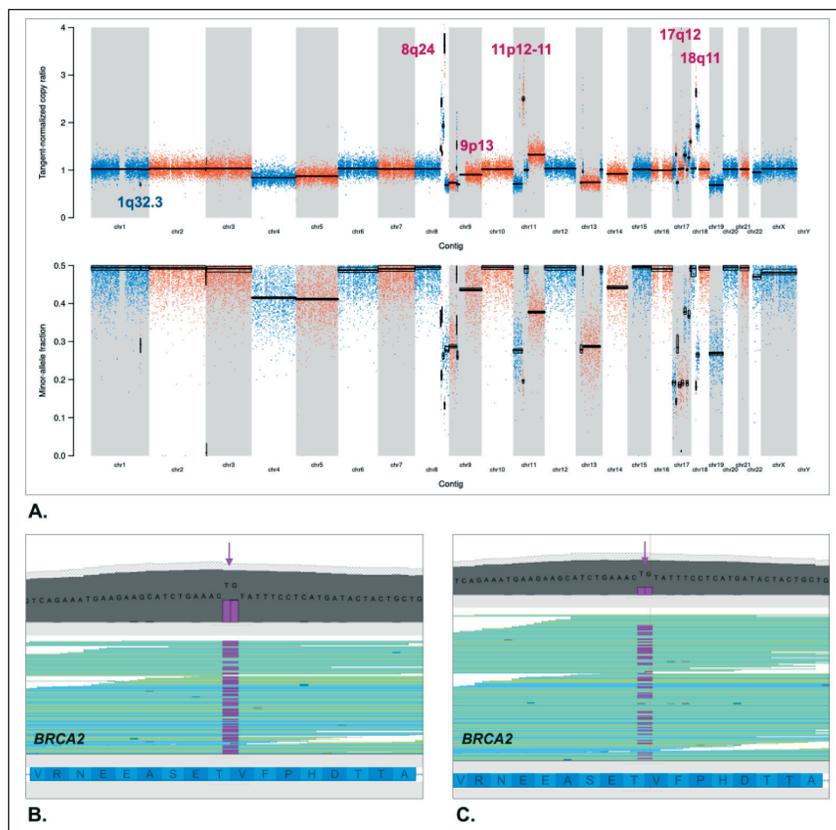


Рис. 2. Молекулярный анализ опухолевой ткани (образец 2021 г.): А. Профиль хромосомной нестабильности не-HRD типа, обозначены множественные амплификации; В. NGS-анализ *BRCA2* в образце крови – выявлена делеция двух нуклеотидов с.658\_659delGT; С. Анализ локуса мутации *BRCA2* с.658\_659delGT в опухолевом образце: отмечается уменьшение фракции прочтений с мутацией относительно нормальных прочтений, что соответствует потере гетерозиготности с утратой мутантного аллеля.

Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 2. Molecular analysis of ovarian tumor samples (specimen 2021):

A. Chromosomal instability consistent with non-HRD profile; B. NGS analysis of the *BRCA2* coding sequence: c.658\_659delGT pathogenic variant identified; C. Loss of heterozygosity in tumor tissue: lower proportion of reads with mutation compared to normal reads. Note: created by the authors

лимфоузлы средостения. Период без рецидива составил 5 мес. В январе 2023 г. выполнена видеоторакоскопия с биопсией лимфатических узлов средостения. Опухолевый материал подвергнут иммуногистохимическому исследованию. По результатам ИГХ-исследования начальный морфологический диагноз дисгерминомы был исключен; гистотип опухолевых образцов 2021 г. (метастаз в парааортальный лимфатический узел) и 2023 г. (метастаз в лимфатический узел средостения) соответствовал серозной или эндометриоидной карциноме яичника *high-grade* с плоскоклеточной метаплазией, позитивным HER2-статусом (рис. 1, таблица). В образце опухолевой ткани из прямой кишки наблюдалась характерная для колоректальных аденокарцином диффузная ядерная экспрессия CDX2 и диффузная экспрессия CK20.

С октября 2022 г. по апрель 2023 г. пациентка не получала специфического противорецидивного лечения. В апреле и мае 2023 г. проведено 2 цикла монотерапии доцетакселом без клинического эффекта. В 2023 г. отмечалось значительное прогрессирование заболевания в виде множественных метастазов в надключичные, подмышечные лимфоузлы, мягкие ткани грудной клетки, капсулу печени, надпочечники. Период общего наблюдения составил 24 мес (последнее наблюдение – июнь 2023 г.)

Образцы крови и образцы метастатических опухолевых тканей направлены на молекулярно-генетическое исследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. При анализе полной кодирующей последовательности BRCA1/2 выявлен герминальный патогенный вариант BRCA2 с.658\_659delGT [rs80359604]. При NGS-анализе опухолевой ткани с использованием панели SeqCap EZ CNV/LOH Backbone Design panel (Roche) установлено, что данная карцинома не характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации. Так, в опухолевой ткани наблюдалась делеция мутантной копии гена BRCA2, а профиль хромосомной нестабильности не соответствовал HRD. Величина показателя HRD составила 21, что значительно ниже формального порога для HRD-позитивного статуса (рис. 2). Были обнаружены амплификации 8q24 (MYC), 9p13 (PTENP1), 11p12-11 (HSD17B12), 17q12 (ERBB2), 18q11 (GATA6). Профиль хромосомной нестабильности дополнен анализом соматических микромутаций: выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование 165 онкоассоциированных генов: ABCB1, ABL1, ACVR2A, AKT1, ALK, APC, APOBEC3B, AR, ARAF, ARID1A, ASTE1, ATM, ATR, ATRX, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, BTK, EMSY, CCNB1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1, CDK1, CDK12, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPА, CHEK1, CHEK2, CIC, CREBBP, CSF1R, CTNНB1, CYLD, DDR2, DICER1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2,

ESR1, EZH2, FAT1, FBXW7, FGF1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, FOXA1, FOXL2, FUBP1, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KMT2C, KMT2D, KRAS, LATS1, LATS2, MAP2K1, MAP2K4, MAPK1, MAX, MCL1, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MTOR, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NRAS, NSD1, NTRK1, PALB2, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIM1, PMS1, POLD1, POLE, PPP2R1A, PTCH1, PTEN, PTPN11, RAC1, RAD21, RAD51, RAD51C, RAD51D, RAF1, RB1, RBM10, RET, RHOA, RNF43, ROS1, RUNX1, SERPINB3, SERPINB4, SETBP1, SETD2, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOX9, STAG2, STK11, SUFU, TAF1B, TERT, TET1, TET2, TGFBR1, TGFBR2, TP53, TP53BP1, TSC1, TSC2, VHL, WTI [11]. В метастатических образцах 2021 и 2023 гг. идентифицированы мутации TP53 с.445dupT (фракции мутаций – 56 и 59 % в образцах 2021 и 2023 гг. соответственно) и CDKN2A с.100delG (фракции мутаций – 54 и 68 % в образцах 2021 и 2023 гг. соответственно). Некоторые мутации обнаруживались только в одном из образцов. В частности, в образце 2021 г. были выявлены соматические мутации MSH2 p.Leu679Trp (фракция мутации – 30 %) и PIK3CB IVS10-7T>A (30 %); в образце 2023 г. – TET2 p.Thr606Ser (24 % копий с мутацией) и CDH1 p.Gly354Trp (10 % копий с мутациями). Микросателлитная нестабильность не обнаружена. Внутриопухолевые мутации или нарушения копийности PTEN не обнаружены.

### Обсуждение

В настоящее время определение показаний для назначения PARP-ингибиторов больным со злокачественными опухолями яичника или молочной железы, как правило, сводится к тестированию наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2. Действительно, высокий уровень хромосомной нестабильности с профилем нарушений, вызванных дефицитом репарации по типу гомологичной рекомбинации, – это патогномоничный молекулярный признак типичных BRCA1/2-индуцированных новообразований, таких как серозные карциномы яичника высокой степени злокачественности или трижды-негативные карциномы молочной железы [12]. В большинстве случаев, если не во всех, опухоли этих гистологических подтипов, когда развиваются у носителей мутаций, характеризуются HRD и, как следствие, чувствительны к BRCA-специфичной терапии. К другим типам рака, которые достоверно ассоциированы с носительством мутаций BRCA1 и BRCA2, можно отнести злокачественные новообразования грудной железы, рак поджелудочной железы и рак желудка у мужчин, а также рак предстательной железы [13]. У пациентов с новообразованиями других локализаций или нетипичных гистологических подтипов интерпретация

результатов молекулярно-генетического анализа *BRCA1/2* должна проводиться с осторожностью, особенно если речь идет о выборе терапии. Ранее мы описывали случай рака яичника у носительницы патогенного варианта *BRCA1* с.4034delA, опухоль у которой развилась по молекулярному механизму, характерному для карцином low-grade [14]. В настоящей работе представлен еще один пример сложного с точки зрения молекулярной и морфологической дифференциальной диагностики злокачественного новообразования у носительницы мутации *BRCA2* – карциномы яичника high-grade с экспрессией HER2. Отсутствие экспрессии WT1 и PAX8 – маркеров серозных опухолей яичника – исключает типичный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (HG-SOC). В опухоли не экспрессируются ER, PgR, есть очаги плоскоклеточной метаплазии, что позволяет предположить низкодифференцированный вариант эндометриоидной карциномы, или, принимая во внимание наличие амплификации и выраженной ИГХ-экспрессии HER2, т. н. HGEC (high-grade endometrial carcinomas with ambiguous features) [15]. На основании клинических (макроскопическое описание) и иммунофенотипических характеристик нельзя исключить, что источником злокачественного роста являлись эктопические очаги эндометриоза, и данный случай является примером малигнизированной эндометриоз-ассоциированной неоплазии [16]. Общепопуляционная частота мутаций *BRCA1/2* в России составляет примерно 0,1 % [17]; герминальные варианты *BRCA1/2* случайным образом могут быть обнаружены у пациентов с новообразованиями, развитие которых не связано с нарушением функций данных генов. Отметим также, что в пионерской работе M.L.Telli et al. [7] пороговый уровень HRD-положительного статуса (>42) был рассчитан как 5-й перцентиль величины показателя HRD в тренировочной когорте «истинных» (т. е. утративших функциональную копию гена) *BRCA1/2*-ассоциированных карцином молочной железы и яичника. Таким образом, сама методика расчета показателя HRD по Telli et al. предполагает, что 5 % *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей могут иметь показатель меньше 42. В нашем исследовании отсутствие BRCA-подобного фенотипа (BRCAness) подтверждается не только показателем

HRD, величина которого значительно ниже 42, но и делецией в опухолевой ткани «мутантной» копии гена *BRCA2*. ДНК-повреждающая химиотерапия в таком случае является малоэффективной [9]. В описываемом примере клиническим признаком плохого ответа на терапию был короткий платиновый интервал (менее 6 мес). Стоит отметить, что риск эндометриальных карцином выше у носителей мутаций *BRCA1* по сравнению с *BRCA2* и ограничен, главным образом, только серозным подтипом [18, 19]. Феномен HRD характерен также для серозных эндометриальных карцином high-grade и не встречается в не-серозных опухолях [20].

### Заключение

HRD – предиктивный маркер, позволяющий отбирать пациентов с потенциально чувствительными к определенным химиопрепаратам и PARP-ингибиторам опухолями. Однако тестирование наследственных мутаций не всегда является достаточным для определения статуса HRD, и новообразования, развивающиеся у носителей патогенных вариантов генов HRR, требуют более детального молекулярного анализа для подтверждения дефицита ДНК-репарации в опухоли. Особого внимания заслуживают случаи с нетипичными для HRR-ассоциированных карцином клинико-биологическими характеристиками. В представленном клиническом наблюдении описан редкий случай развития HRD-негативного рака яичника у пациентки с наследственным патогенным вариантом мутации гена *BRCA2*. Несмотря на то, что рак яичников входит в структуру BRCA-ассоциированного наследственного опухолевого синдрома, данный случай характеризуется рядом особенностей, которые указывают на возможное несоответствие опухолевого фенотипа наличию мутации гена *BRCA2* (недифференцированный гистотип, экспрессия HER2, короткая ремиссия после платиносодержащей терапии, а также сочетание с опухолью другой локализации). Более широкий молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани позволяет детализировать статус HRR в случаях, когда клинические параметры течения заболевания противоречивы или указывают на противоположное состояние систем репарации ДНК.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deans A.J., West S.C. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(7): 467–80. doi: 10.1038/nrc3088.
2. Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016; 14(1): 17. doi: 10.1186/s13053-016-0057-2.
3. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., Konecny G.E., Coleman R.L., Tinker A.V., O'Malley D.M., Kristeleit R.S., Ma L., Bell-McGuinn K.M., Brenton J.D., Cragun J.M., Oaknin A., Ray-Coquard I., Harrell M.I., Mann E., Kaufmann S.H., Floquet A., Leary A., Harding T.C., Goble S., Maloney L., Isaacson J., Allen A.R., Rolfé L., Yelensky R., Raponi M., McNeish I.A. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.

4. Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T., Potter J., Carey M.S., Meyer L.A., Smith-McCune K., Broaddus R., Lu K.H., Chen J., Tran T.V., Williams D., Iliev D., Jammulapati S., FitzGerald L.M., Krivak T., DeLoia J.A., Gutin A., Mills G.B., Lanchbury J.S. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2012; 107(10): 1776–82. doi: 10.1038/bjc.2012.451.
5. Popova T., Manié E., Rieunier G., Caux-Moncoutier V., Tirapo C., Dubois T., Delattre O., Sigal-Zafarani B., Bollet M., Longy M., Houdayer C., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A., Stoppa-Lyonnet D., Stern M.H. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res*. 2012; 72(21): 5454–62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1470.
6. Birkkbak N.J., Wang Z.C., Kim J.Y., Eklund A.C., Li Q., Tian R., Bowman-Colin C., Li Y., Greene-Colozzi A., Iglehart J.D., Tung N., Ryan P.D.,

Garber J.E., Silver D.P., Szallasi Z., Richardson A.L. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov.* 2012; 2(4): 366–75. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0206. Erratum in: *Cancer Discov.* 2013; 3(8): 952.

7. Tell M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale Z., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(15): 3764–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.

8. Imyanov E., Sokolenko A. Integrative Genomic Tests in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 13129. doi: 10.3390/ijms232113129.

9. Maxwell K.N., Wubbenhorst B., Wenz B.M., De Sloover D., Pluta J., Emery L., Barrett A., Kraya A.A., Anastopoulos I.N., Yu S., Jiang Y., Chen H., Zhang N.R., Hackman N., D'Andrea K., Daber R., Morrisette J.J.D., Mitra N., Feldman M., Domchek S.M., Nathanson K.L. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 319. doi: 10.1038/s41467-017-00388-9.

10. Rempel E., Kluck K., Beck S., Ourailidis I., Kazdal D., Neumann O., Volckmar A.L., Kirchner M., Goldschmid H., Pfarr N., Weichert W., Hübschmann D., Fröhling S., Sutter C., Schaaf C.P., Schirmacher P., Endris V., Stenzinger A., Budczies J. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6(1): 36. doi: 10.1038/s41698-022-00276-6.

11. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439–50. doi: 10.1007/s00280-021-04301-6.

12. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., et al. 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.

13. Li S., Silvestri V., Leslie G., et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol.* 2022; 40(14): 1529–41. doi: 10.1200/JCO.21.02112.

14. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Ибрагимов З.Н., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Имянитов Е.Н. Редкий случай развития low-grade серозной карциномы яичника с мутацией NRAS у носительницы патогенного варианта BRCA1. *Акушерство и гинекология* 2022, 4: 176–82. [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv K.B.,

Ivantsov A.O., Ibragimov Z.N., Berlev I.V., Urmanceeva A.F., Imyanov E.N. A rare case of low-grade ovarian serous carcinoma with NRAS mutation in a female BRCA1 pathogenic variant carrier. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 4: 176–82 (in Russian). doi: 10.18565/aig.2022.4.176-182.

15. Ross D.S., Devereaux K.A., Jin C., Lin D.Y., Zhang Y., Marra A., Makker V., Weigelt B., Ellenson L.H., Chui M.H. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2022; 35(7): 962–71. doi: 10.1038/s41379-021-00997-2.

16. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Лавринович О.Е., Берлев И.В. Мalignизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2022; 18(4): 127–37. [Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Lavrinovich O.E., Berlev I.V. Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature). *Tumors of Female Reproductive System.* 2022; 18(4): 127–37. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137.

17. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubiński J., Cybulski C., Jakubowska A., Dörk T., Imyanov E.N. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(2): 553–62. doi: 10.1007/s10549-014-2971-1.

18. Segev Y., Iqbal J., Lubinski J., Gronwald J., Lynch H.T., Moller P., Ghadirian P., Rosen B., Tung N., Kim-Sing C., Foulkes W.D., Neuhausen S.L., Senter L., Singer C.F., Karlan B., Ping S., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Study Group. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2013; 130(1): 127–31. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.027.

19. Sorouri K., Lynce F., Feltmate C.M., Davis M.R., Muto M.G., Konstantinopoulos P.A., Stover E.H., Kurian A.W., Hill S.J., Partridge A.H., Tolaney S.M., Garber J.E., Bychkovsky B.L. Endometrial Cancer Risk Among Germline BRCA1/2 Pathogenic Variant Carriers: Review of Our Current Understanding and Next Steps. *JCO Precis Oncol.* 2023; 7. doi: 10.1200/PO.23.00290.

20. de Jonge M.M., Auguste A., van Wijk L.M., Schouten P.C., Meijers M., Ter Haar N.T., Smit V.T.H.B.M., Nout R.A., Glaire M.A., Church D.N., Vrieling H., Job B., Boursin Y., de Kroon C.D., Rouleau E., Leary A., Vreeswijk M.P.G., Bosse T. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(3): 1087–97. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1443.

Поступила/Received 05.03.2024  
Одобрена после рецензирования/Revised 17.04.2024  
Принята к публикации/Accepted 24.04.2024

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Соколенко Анна Петровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории 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 медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Полетаева Светлана Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Самара, Россия). ORCID: 0000-0003-2439-2531.

**Шестакова Анна Дмитриевна**, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

**Городнова Татьяна Васильевна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1719-7498.

**Берлев Игорь Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6937-2740.

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корресподент 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). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Соколенко Анна Петровна:** разработка концепции научной работы, получение и анализ данных, написание черновика статьи.  
**Полетаева Светлана Владимировна:** получение и анализ данных.  
**Шестакова Анна Дмитриевна:** анализ данных, редактирование статьи.  
**Городнова Татьяна Васильевна:** анализ данных, редактирование статьи.  
**Берлев Игорь Викторович:** анализ данных, редактирование статьи.  
**Имянитов Евгений Наумович:** критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.  
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

**Финансирование**

*Работа поддержана грантом РФ [19-75-10062].*

**Конфликт интересов**

*Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

**Информированное согласие**

*От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 16.02.2024).*

## ABOUT THE AUTHORS

**Anna P. Sokolenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Svetlana V. Poletaeva**, MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy and Pathological Physiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Pathologist, Samara Regional Clinical Oncology Hospital of the Ministry of Health of Russia (Samara, Russia). ORCID: 0000-0003-2439-2531.

**Anna D. Shestakova**, MD, Pathologist, Pathology Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

**Tatiana V. Gorodnova**, MD, PhD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1719-7498.

**Igor V. Berlev**, MD, Professor, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6937-2740.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anna P. Sokolenko:** study concept, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Svetlana V. Poletaeva:** data collection and analysis.

**Anna D. Shestakova:** data analysis, review and editing.

**Tatiana V. Gorodnova:** data analysis, review and editing.

**Igor V. Berlev:** data analysis, review and editing.

**Evgeny N. Imyanitov:** critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This work was supported by the Russian Science Foundation [grant number 19-75-10062].*

**Conflict of interests**

*Prof. Imyanitov E.N. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 16/02/2024).*