Для цитирования: Котив Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П., Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 31–40. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-31-40.

For citation: Kotiv K.B., Gorodnova T.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Manichas G.M., Lisyanskaya A.S., Salomатов R.P., Shushaniia M.S., Borodenko M.V., Roman L.D., Mikhailiuk G.I., Mikheeva O.N., Grigorieva T.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Clinical and morphological features of hereditary ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 31–40. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-31-40.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКА

Х.Б. Котив¹, Т.В. Городнова¹, А.О. Иванцов^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2},
С.Н. Алексахина^{1,3}, Г.М. Манихас^{4,5}, А.С. Лисянская^{4,5}, Р.П. Саломатов⁴,
М.С. Шушания⁴, М.В. Бороденко⁴, Л.Д. Роман⁶, Г.И. Михайлюк⁶,
О.Н. Михеева⁶, Т.Г. Григорьева⁶, И.В. Берлев^{1,7}, Е.Н. Имянитов^{1,2,3,7},
А.П. Соколенко^{1,2}

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия¹

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru¹

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия²

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: shurikiv@mail.ru²

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия³

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9. E-mail: pamparam24@gmail.com³

Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия⁴

197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁴

Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁵

Ленинградский областной онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

191015, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39. E-mail: lenonkodispanser@mail.ru⁶

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru⁷

Аннотация

Наследственные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются наиболее известными и изученными факторами риска карцином молочной железы и яичника. **Цель исследования** – анализ опыта BRCA1/2-тестирования больных раком яичника. **Материал и методы.** Проанализированы данные 222 больных раком яичника (РЯ), направленных на генетическое тестирование. **Результаты.** Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 60 (27 %) из 222 пациенток. В группе женщин без клинических признаков наследственной формы заболевания генетические дефекты BRCA1/2 были обнаружены у 11 (11 %) из 104 пациенток. BRCA1/2-ассоциированные карциномы характеризовались более поздней стадией заболевания и преобладанием низкодифференцированного серозного гистологического типа опухолей. **Заключение.** BRCA1/2-ассоциированные опухоли составляют значимую часть злокачественных новообразований яичника, что обуславливает целесообразность генетического тестирования для всех пациенток с РЯ. BRCA1/2-ассоциированные карциномы имеют клинические и морфологические особенности, которые необходимо учитывать при планировании терапии.

Ключевые слова: наследственные мутации, BRCA1/2, рак яичника, рак молочной железы, первично-множественные опухоли.

Ежегодно в мире регистрируется более 238 тыс. случаев злокачественных опухолей яичника [1]. Самые высокие показатели заболеваемости зафиксированы в Европе и Северной Америке;

самые низкие – в Азии и Африке [2]. В структуре онкогинекологической патологии злокачественные опухоли яичника находятся на 7-м месте. В Российской Федерации с 2004 по 2014 г. наблюдается

четкая тенденция к увеличению частоты возникновения карцином яичника (прирост показателей заболеваемости достигает 8,5 %). Число заболевших в 2014 г. составило 13 634 человека, при этом заболеваемость находится на уровне 17,38 случая на 100 000 женского населения [1–5]. Средний возраст заболевших составил 59 лет (умерших – 64 года) [2].

В России, как и во всем мире, в большинстве случаев заболевание диагностируется на III и IV стадии (40,4 и 20,5 % соответственно) [2]. Рак яичника (РЯ) отличается низкой продолжительностью жизни, что в первую очередь обусловлено постановкой диагноза на поздней стадии заболевания. Согласно отчетам МАИР, ежегодно в мире умирает более 150 тыс. больных раком яичника. Около 23 % смертей приходится на первый год после постановки диагноза. Пятилетняя продолжительность жизни не превышает 30–50 % (в зависимости от стадии) [1–5].

На долю BRCA1/2-ассоциированного РЯ приходится 15–20 % всех эпителиальных опухолей яичника [6]. Частота выявления герминальной мутации в гене BRCA1 у больных раком яичника составляет около 8 %, герминальной мутации в гене BRCA2 – 6 % [6, 7]. Наличие герминальной мутации определяет характерные клинические проявления опухолевого процесса [8–10], в частности, более раннее начало заболевания и наличие первично-множественных опухолей (частое сочетание рака молочной железы и рака яичника). В семейном анамнезе, помимо рака яичника и рака молочной железы, могут наблюдаться случаи карцином поджелудочной железы, агрессивных разновидностей рака простаты (с оценкой по шкале Глиссона >7) и т.д. [10]. Согласно данным литературы, при наличии семейного онкологического анамнеза вероятность выявления герминальной мутации в генах BRCA1/2 составляет 40 % и более [11, 12].

В отличие от спорадических форм, опухоли, ассоциированные с наследственной мутацией в определенном гене, характеризуются меньшей гетерогенностью фенотипов и наличием морфологических и определенных иммуногистохимических особенностей. Тесты *in vitro* демонстрируют, что клетки с дефицитом функции BRCA1/2 и нарушением процессов репарации ДНК отличаются высоким индексом пролиферации и хромосомной нестабильностью [13, 14]. BRCA1/2-ассоциированные опухоли обычно имеют высокую степень злокачественности и характеризуются агрессивным течением, но в то же время обладают высокой чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам. Исследования продолжительности жизни больных BRCA1/2-ассоциированным раком яичника показывают, что медиана безрецидивной и общей выживаемости для них достоверно выше по сравнению со спорадическими формами [7, 12, 13].

Жительницы Российской Федерации характеризуются необычно выраженным «эффектом основателя», т.е. значительное число случаев РЯ обусловлено присутствием в популяции так называемых «повторяющихся» аллелей гена BRCA1 [15]. Это обстоятельство в значительной мере облегчает диагностику наследственного РЯ и позволяет привлекать к исследованию достаточно большие группы пациенток.

Цель исследования – анализ опыта BRCA1/2-тестирования пациенток с РЯ.

Материал и методы

В исследование вошли пациентки, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) в период с 2010 по 2016 г. по поводу злокачественного новообразования яичника/маточных труб. Всем больным РЯ, направленным на BRCA1/2-тест, выполнялся анализ повторяющихся мутаций BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG и BRCA2 6174delT. Выявление этих аллелей проводилось при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [15]. Анализ клинических характеристик пациенток выполнялся на основе записей в истории болезни.

Результаты

Нами осуществлен пересмотр 599 историй болезни пациенток, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу злокачественного новообразования яичника/маточных труб с 2010 по 2016 г. На молекулярно-генетическое исследование были направлены 222 (37 %) пациентки (табл. 1).

Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 60 (27 %) из 222 пациенток, при этом мутация BRCA1 5382insC обнаружена у 43 (72 %) из 60 женщин-носительниц, BRCA1 4153delA – у 9 (15 %) из 60, BRCA1 185delAG – у 5 (8 %) из 60, BRCA2 6174delT – у 3 (5 %) из 60 пациенток.

Известны 3 основных клинических признака наследственного рака: ранний возраст начала заболевания, наличие первично-множественных опухолей (ПМО) и семейный онкологический анамнез. В соответствии с этими ожиданиями в группе женщин, направленных на генетическую диагностику, было существенно больше больных с одним, двумя или тремя из перечисленных признаков по сравнению с группой пациенток, не проходивших тестирование. В частности, из 222 протестированных больных у 51 (23 %) женщины у ближайших родственников были случаи рака молочной железы (РМЖ) или РЯ, у 15 (6,7 %) наблюдались первично-множественные новообразования, у 85 (38,3 %) диагноз был установлен в возрасте до 50 лет; среди не прошедших генетический анализ отягощенный семейный анамнез имелся у 29 (8 %) из 377 женщин и не было ни

Таблица 1

Общая характеристика клинических групп

Характеристика групп больных	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не проходившие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций BRCA1/2 vs пациентки без мутаций	p*	
	Обнаружена мутация BRCA1/2 (n=60)	Мутации BRCA1/2 не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Направленные на генетическое тестирование vs не направленные пациентки	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Средний возраст на момент постановки диагноза, возрастной диапазон, лет	52,1 (39–75)	54,3 (20–84)	53,7 (20–84)	54,8 (17–86)	54,4 (17–86)	0,1	0,14	0,32
Ранний возраст постановки диагноза (≤ 50 лет)	27 (45 %)	58 (35,8 %)	85 (38,3 %)	120 (31,8 %)	205 (34,2 %)	0,3	0,1	0,4
Наличие отягощённого семейного анамнеза**	31 (52 %)	20 (12 %)	51 (23 %)	29 (8 %)	80 (13,3 %)	<0,0001	<0,0001	0,1
Наличие первично-множественных опухолей (ПМО)	12 (20 %)	3 (2 %)	15 (6,7 %)	0 (0 %)	15 (2,5 %)	<0,0001	<0,0001	0,04
Наличие признаков наследственного рака (семейный анамнез / ранний возраст / полинеоплазия)								
Три признака	4 (6,6 %)	0 (0 %)	4 (1,8 %)	0 (0 %)	4 (0,6 %)	0,006	0,04	1
Два признака	12 (20 %)	4 (2,4 %)	16 (7,2 %)	10 (2,7 %)	26 (4,3 %)	<0,0001	0,02	0,9
Один признак	33 (55 %)	65 (40,1 %)	98 (44 %)	43 (11,4 %)	141 (23,5 %)	0,07	<0,0001	<0,0001
Стадия заболевания								
Ранний РЯ	2 (4 %)	29 (18 %)	31 (14 %)	119 (31 %)	150 (25 %)	0,01	<0,0001	0,001
Распространенный РЯ	58 (96 %)	133 (82 %)	191 (86 %)	258 (69 %)	449 (75 %)			

Примечание: * – для статистической обработки данных использовались критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента; ** – злокачественные опухоли яичника и/или молочной железы у матери, дочери, родной сестры.

одной пациентки с множественными опухолями ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Кроме этого, в группе направленных на молекулярную диагностику была выявлена значительно более высокая доля случаев распространённого РЯ (191 (86 %) из 222, vs 258 (69 %) из 377 не направленных на тестирование женщин, $p < 0,0001$).

В нашем исследовании у всех пациенток с тремя признаками наследственного рака была обнаружена мутация BRCA1/2 (100 %, у 4 из 4 больных), с двумя признаками – у 75 % (у 12 из 16 больных), с одним признаком – у 33 % (у 33 из 98 больных) (табл. 1). Существенно, что среди женщин без клинических характеристик, позволяющих заподозрить наследственную форму рака, частота выявления генетических дефектов BRCA1/2 достигла (у 11 (10,6 %) из 104 пациенток).

Средний возраст больных с BRCA1/2-ассоциированным РЯ составил 52,1 года и был

несколько ниже, чем у пациенток без мутаций (54,3 года) (табл. 1). Следует отметить, что у пациенток, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), средний возраст составлял всего 54,4 года, что примерно на 5 лет меньше, чем общероссийский показатель для больных РЯ, равный 59 годам [2]. Наследственные дефекты BRCA1/2 чаще встречались у пациенток до 50 лет – у 27 (31 %) из 85 больных, чем в группе женщин старше 50 лет – у 33 (24 %) из 137 пациенток, ($p = 0,12$). Тем не менее более половины выявленных BRCA-носительниц – 33 (55 %) из 60 – на момент постановки диагноза РЯ были старше 50 лет.

У пациенток с первично-множественными опухолями (синхронными и метастатическими) частота мутаций составила 80 % (у 12 из 15 больных), а в группе пациенток, у которых на момент обследования выявлялся только РЯ, – 23 % (у 48 из 207

Таблица 2

Случаи злокачественных опухолей у родственников

Характеристика групп больных	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не прошедшие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций BRCA1/2 vs пациентки без мутаций	p *	
	Обнаружена мутация BRCA1/2 (n=60)	Мутации BRCA1/2 не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Пациентки, направленные на генетическое тестирование vs не направленные	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Злокачественные опухоли у родственников (в любой генерации)	49 (82 %)	69 (42 %)	118 (53 %)	132 (35 %)	250 (42 %)	<0,0001	<0,0001	0,1
РЯ в 1 линии родства**	12 (33 %)	10 (6 %)	22 (10 %)	11 (3 %)	33 (5,5 %)	0,004	0,0006	0,09
РМЖ в 1 линии родства	19 (31 %)	10 (6 %)	29 (13 %)	18 (5 %)	47 (8 %)	<0,0001	0,0005	0,5
РЯ во 2 линии родства**	9 (15 %)	2 (1 %)	11 (5 %)	9 (2 %)	20 (3,3 %)	<0,0001	0,1	0,5
РМЖ во 2 линии родства	11 (16 %)	11 (7 %)	22 (10 %)	10 (3 %)	32 (5,3 %)	0,02	0,0003	0,03
Рак желудка	9 (15 %)	18 (11 %)	27 (12 %)	25 (7 %)	52 (8,7 %)	0,5	0,03	0,08
В 1 линии родства	4 (7 %)	3 (1,8 %)	7 (3 %)	16 (4,5 %)	23 (3,8 %)	0,09	0,7	0,2
Во 2 линии родства	5 (8 %)	15 (9,2 %)	20 (9 %)	9 (2,5 %)	29 (4,8 %)	1	0,0006	0,0009
Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей	3 (5 %)	3 (2 %)	6 (2,7 %)	5 (1 %)	11 (1,8 %)	0,3	0,3	0,7
В 1 линии родства	2 (3,3 %)	1 (0,7 %)	3 (1,4 %)	3 (0,6 %)	6 (1 %)	0,2	0,7	1
Во 2 линии родства	1 (1,7 %)	2 (1,3 %)	3 (1,4 %)	2 (0,4 %)	5 (0,8 %)	1	0,4	0,6
Рак предстательной железы	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	5 (1 %)	6 (1 %)		0,4	0,7
В 1 линии родства		1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	4 (0,8 %)	5 (0,8 %)	1	0,7	1
Во 2 линии родства		0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)		1	1
Рак легкого	3 (5 %)	8 (5 %)	11 (5 %)	19 (5 %)	30 (5 %)	1	1	1
В 1 линии родства	2 (3,3 %)	2 (1,3 %)	4 (1,8 %)	14 (3,7 %)	18 (3 %)	0,3	0,2	0,2
Во 2 линии родства	1 (1,7 %)	6 (3,8 %)	7 (3 %)	5 (1,3 %)	12 (2 %)	0,7	0,1	0,1
Рак почки	0 (0 %)	3 (2 %)	3 (1,4 %)	3 (0,7 %)	6 (1 %)		0,7	0,4
В 1 линии родства		2 (1,3 %)	2 (1 %)	3 (0,7 %)	5 (0,8 %)	0,5	1	0,6
Во 2 линии родства		1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)		0,3	0,3
Колоректальный рак	2 (3 %)	7 (4 %)	9 (4 %)	16 (4 %)	25 (4,2 %)	1	1	1
В 1 линии родства	2 (3 %)	2 (1,1 %)	4 (1,8 %)	10 (2,5 %)	14 (2,3 %)	0,3	0,6	0,5
Во 2 линии родства	0 (0 %)	5 (2,9 %)	5 (2,3 %)	6 (1,5 %)	11 (1,8 %)	0,3	0,5	0,3
Гемобласты	1 (1,5 %)	2 (1 %)	3 (1,4 %)	11 (3 %)	14 (2,3 %)	1	0,3	0,4
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	6 (1,6 %)	7 (1,2 %)	0,3	0,3	0,2
Во 2 линии родства	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	5 (1,4 %)	7 (1,2 %)	1	1	1
Рак пищевода	2 (3 %)	2 (1 %)	4 (1,8 %)	3 (0,7 %)	7 (1,2 %)	0,3	0,4	0,6
В 1 линии родства	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)		0,3	0,6
Во 2 линии родства	2 (3 %)	2 (1 %)	4 (1,8 %)	0 (0 %)	4 (0,7 %)	0,3	0,01	0,09
Рак тела матки	2 (3 %)	3 (2 %)	5 (2,3 %)	14 (4 %)	19 (3,2 %)	0,6	0,5	0,4
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	7 (2 %)	8 (1,3 %)	0,3	0,3	0,1
Во 2 линии родства	1 (1,5 %)	3 (2 %)	4 (1,8 %)	7 (2 %)	11 (1,8 %)	1	1	1
Рак щитовидной железы	0 (0 %)	3 (2 %)	3 (1,4 %)	1 (0,3 %)	4 (0,7 %)		0,1	0,08
В 1 линии родства		2 (1,3 %)	2 (1 %)	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)	0,5	0,3	0,2
Во 2 линии родства		1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)		0,4	0,3
Рак гортани	4 (7 %)	2 (1 %)	6 (2,7 %)	6 (1,5 %)	12 (2 %)	0,04	0,4	1
В 1 линии родства	4 (7 %)	0 (0 %)	4 (1,8 %)	3 (0,8 %)	7 (1,2 %)	0,005	0,4	0,6
Во 2 линии родства	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (0,8 %)	5 (0,8 %)	1	1	0,6
Другие опухоли	1 (1,5 %)	1 (0,6 %)	2 (1 %)	11 (3 %)	13 (2,2 %)	0,5	0,1	0,1
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	7 (1,9 %)	8 (1,3 %)	0,3	0,3	0,1
Во 2 линии родства	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	4 (1,1 %)	5 (0,8 %)	1	0,7	1

Примечание: * – для статистической обработки данных использовался точный критерий Фишера; ** – родственники первой линии родства – мать, родная сестра, родной брат, отец, дочь, сын; родственники второй линии родства – двоюродная сестра, двоюродный брат, бабушка, дедушка, тетя, дядя.

Таблица 3

Морфологические типы опухолей

Гистологический тип опухоли	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не проходившие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций <i>BRCA1/2</i> vs пациентки без мутаций	p*	
	Обнаружена мутация <i>BRCA1/2</i> (n=60)	Мутации <i>BRCA1/2</i> не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Пациентки, направленные на генетическое тестирование vs не направленные	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high grade)	56 (93 %)	124 (77 %)	180 (81 %)	244 (65 %)	424 (71 %)	0,004	<0,0001	0,007
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low grade)	0 (0 %)	6 (4 %)	6 (2,7 %)	18 (5 %)	24 (4 %)	0,2	0,3	0,7
Эндометриоидная карцинома	0 (0 %)	5 (3 %)	5 (2,3 %)	11 (3 %)	16 (2,7 %)	0,3	0,8	1
Светлоклеточная карцинома	0 (0 %)	10 (6 %)	10 (4,5 %)	11 (3 %)	21 (3, %)	0,07	0,4	0,09
Смешанная карцинома	1 (1,6 %)	3 (2 %)	4 (1,8 %)	10 (2 %)	14 (2,3 %)	1	0,6	0,8
Карцинома маточной трубы	2 (3 %)	1 (1 %)	3 (1,4 %)	16 (4 %)	19 (3,2 %)	0,2	0,06	0,03
Пограничная муцинозная опухоль	0 (0 %)	2 (1,4 %)	2 (0,9 %)	5 (1 %)	7 (1,2 %)	1	1	1
Пограничная серозная опухоль	1 (1,6 %)	4 (2,6 %)	5 (2,3 %)	28 (7 %)	32 (5,3 %)	1	0,008	0,03
Муцинозная карцинома	0 (0 %)	7 (4 %)	7 (3,2 %)	28 (7 %)	35 (5,8 %)	0,2	0,03	0,3
Карциносаркома	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)	1	0,3	0,6
Первичный перитонеальный рак	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1	1	1
Неклассифицируемая опухоль	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)	1	0,3	0,6

Примечание: * – для статистической обработки данных использовался точный критерий Фишера.

больных) ($p < 0,0001$). Спектр полинеоплазий у носительниц мутации в гене *BRCA1* был представлен РМЖ, РЯ, раком маточной трубы, тела матки; у носительниц мутации в гене *BRCA2* – РЯ и раком щитовидной железы. При подробном анализе случаев первично-множественных новообразований установлено, что средний возраст женщин, у которых развилась первая опухоль, составил 44 года (диапазон от 35 до 52 лет), вторая опухоль – 51 год (диапазон от 42 до 61 года). У 8 (13 %) из 60 носительниц наследственных мутаций развились две опухоли, у 4 (6 %) из 60 – более двух опухолей. Средний интервал между появлением «первого» и

«второго» новообразования составил 7 лет, «второго» и «третьего» – также 7 лет.

Частота мутаций у пациенток, имеющих родственников первой линии, больных РМЖ или РЯ, составила 61 % (у 31 больной из 51), второй линии – также 61 % (у 20 пациенток из 33). У родственников пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным раком чаще встречались злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы и желчевыводящих путей, однако различия оказались статистически недостоверными (табл. 2).

Анализ распределения больных РЯ по стадиям показал, что у носительниц мутации в генах

BRCA1/2 чаще встречалась распространенная форма опухолевого процесса – 58 (96 %) из 60 с ПВ–IVB стадией FIGO 2014; в то же время в группе ненаследственного РЯ данная форма заболевания установлена у 133 (82 %) из 162 ($p=0,01$), а в группе нетестированных больных – у 261 (69 %) из 377 (табл. 1).

При изучении морфологических типов опухолей выявлено, что у носительниц мутации преобладает серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (high grade) (93 %); у пациенток без мутации эта гистологическая разновидность РЯ наблюдалась всего в 77 % случаев ($p=0,004$) (табл. 3).

Обсуждение

Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 27 % протестированных больных РЯ. Высокая частота мутаций BRCA1/2 в исследуемой группе объясняется тем, что большинство пациенток направлялись на генетическое исследование при наличии признаков наследственного рака. Необходимо отметить, что генетические дефекты BRCA1/2 у больных без клинических признаков наследственного рака обнаружены в 11 (10,6 %) из 104 случаев. При этом более половины пациенток с наследственными мутациями – 33 (55 %) из 60 случаев на момент установки диагноза были старше 50 лет. Также высокой оказалась частота мутаций – 29 (17 %) из 171 у больных с неотягощенным семейным анамнезом. Это наблюдение согласуется с данными литературы, согласно которым около 50 % больных-носительниц мутаций не имеют родственников первой линии родства со злокачественными опухолями яичника и молочной железы [12, 16]. Причиной этому является наследование дефектного гена по отцовской линии и/или неполная пенетрантность мутаций [4]. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения ДНК-тестирования всем больным РЯ, вне зависимости от возраста начала заболевания и семейного анамнеза.

По данным литературы, временной интервал между «первым» и «вторым» раком у BRCA-носительниц составляет в среднем 5,7 года [15]. В проанализированной нами выборке «вторые» опухоли у носительниц мутации развивались в среднем с интервалом в 7 лет. Спектр ПМО у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 был представлен РМЖ, РЯ, раком маточной трубы, тела матки, раком щитовидной железы.

Преобладающий морфологический вариант РЯ у носительниц наследственных мутаций в нашей работе – серозная карцинома высокой степени

злокачественности (high grade). В крупном исследовании N. Mavaddat et al. [17] показано, что ведущей гистологической формой РЯ у носительниц мутации является серозная карцинома (67 %), однако встречаются муцинозные (1 %), эндометриоидные (12 %) и светлоклеточные (2 %) опухоли. В нашем исследовании не было выявлено случаев муцинозных, эндометриоидных, светлоклеточных опухолей и первичного перитонеального рака среди женщин с BRCA1/2-мутациями.

В группе BRCA1/2-ассоциированного рака, в отличие от спорадической формы, в большинстве случаев (у 96 % больных) диагноз был установлен при распространенной форме заболевания. Полученные результаты совпадают с литературными данными, согласно которым BRCA1/2-ассоциированные опухоли относятся к злокачественным опухолям яичников II типа и характеризуются агрессивным течением. Выделяют два биологических подтипа РЯ [10]. Первый тип представлен преимущественно муцинозными, светлоклеточными и серозными опухолями низкой степени злокачественности (low grade), часто демонстрирующими признаки микросателлитной нестабильности и содержащими соматические мутации генов BRAF, ARID1A, PTEN, KRAS. Второй тип – опухоли высокой степени злокачественности (high grade), характеризующиеся быстрым распространением. В подавляющем большинстве опухолей второго типа обнаруживаются соматические мутации TP53.

Несмотря на агрессивное течение и выявление распространенных форм заболевания у большинства больных, BRCA1/2-ассоциированные опухоли обладают уникальной чувствительностью к препаратам платины, в том числе и при лечении рецидивов заболевания, что обеспечивает более длительный безрецидивный период и продолжительность жизни по сравнению со спорадическим раком яичника [16, 18, 19].

Заключение

BRCA1/2-ассоциированные опухоли составляют значимую часть злокачественных новообразований яичника, что обуславливает целесообразность генетического тестирования для всех пациенток с РЯ. BRCA1/2-ассоциированные карциномы имеют клинические и морфологические особенности, которые необходимо учитывать при планировании терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-25-00111-П.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fact Sheets by Cancer [Internet] URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (дата обращения: 28.01.2017).
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 6–15.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М, 2015. 236.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250.
5. Worldwide data. World Cancer Research Fund International [Internet]. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 28.01.2017).
6. Staples J., Goodman A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. InTech, 2012. doi: 10.5772/52888.
7. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. 2015 Nov; 5 (11): 1137–54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
8. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations, 2015.
9. Moyer V.A., U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Feb 18; 160 (4): 271–81.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 2015.
11. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B., Hahnen E., Hauke J., Bluemcke B., Zarghooni V., Herold N., Ditsch N., Kiechle M., Braun M., Fischer C., Dikow N., Schott S., Rahner N., Niederacher D., Fehm T., Gehrig A., Mueller-Reible C., Arnold N., Maass N., Borck G., de Gregorio N., Scholz C., Auber B., Varon-Manteeva R., Speiser D., Horvath J., Lichey N., Wimberger P., Stark S., Faust U., Weber B.H., Emons G., Zachariae S., Meindl A., Schmützler R.K., Engel C.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2016 Jul; 53 (7): 465–71. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103672.
12. Teixeira N., Mourits M.J., Vos J.R., Kolk D.M., Jansen L., Oosterwijk J.C., Bock G.H. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. Maturitas. 2015 Oct; 82 (2): 197–202. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.001.
13. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros 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; 7035 (434): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
14. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M.L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C.R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. Br J Cancer. 2003 Apr 22; 88 (8): 1285–91.
15. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomarova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. Hered. Cancer Clin. Pract. 2009; 7 (1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
16. Tan D.S., Kaye S.B. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2015; 35: 114–21. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114.
17. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H., Ramus S.J., Spurdle A., Robson M., Sherman M., Mulligan A.M., Couch F.J., Engel C., McGuffog L., Healey S., Sinilnikova O.M., Southey M.C., Terry M.B., Goldgar D., O'Malley F., John E.M., Janavicius R., Tihomirova L., Hansen T.V., Nielsen F.C., Osorio A., Stavropoulou A., Benítez J., Manoukian S., Peissel B., Barile M., Volorio S., Pasini B., Dolcetti R., Putignano A.L., Ottini L., Radice P., Hamann U., Rashid M.U., Hogervorst F.B., Kriege M., van der Luijt R.B.; HEBON, Peock S., Frost D., Evans D.G., Brewer C., Walker L., Rogers M.T., Side L.E., Houghton C.; EMBRACE, Weaver J., Godwin A.K., Schmützler R.K., Wappenschmidt B., Meindl A., Kast K., Arnold N., Niederacher D., Sutter C., Deissler H., Gadzicki D., Preisler-Adams S., Varon-Mateeva R., Schönbuchner I., Gevensleben H., Stoppa-Lyonnet D., Belotti M., Barjhoux L.; GEMO Study Collaborators, Isaacs C., Peshkin B.N., Caldes T., de la Hoya M., Cañadas C., Heikkinen T., Heikkilä P., Aittomäki K., Blanco I., Lazaro C., Brunet J., Agnarsson B.A., Arason A., Barkardottir R.B., Dumont M., Simard J., Montagna M., Agata S., D'Andrea E., Yan M., Fox S.; kConFab Investigators, Rebbeck T.R., Rubinstein W., Tung N., Garber J.E., Wang X., Fredericksen Z., Pankratz V.S., Lindor N.M., Szabo C., Offit K., Sakr R., Gaudet M.M., Singer C.F., Tea M.K., Rappaport C., Mai P.L., Greene M.H., Sokolenko A., Imyaninov E., Toland A.E., Senter L., Sweet K., Thomassen M., Gerdes A.M., Kruse T., Caligo M., Aretini P., Rantala J., von Wachenfeld A., Henriksson K.; SWE-BRCA Collaborators, Steele L., Neuhausen S.L., Nussbaum R., Beattie M., Odunsi K., Sucheston L., Gayther S.A., Nathanson K., Gross J., Walsh C., Karlan B., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C.; 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 Jan; 21 (1): 134–47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despiere E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benítez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lázaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdal E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin J., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg A., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012; 4 (307): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
19. Sun C., Li N., Ding D., Weng D., Meng L., Chen G., Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. PLoS one. 2014; 5 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0095285.

Поступила 31.10.17

Принята в печать 15.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: xristinabogdanovna@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, врач-морфолог, научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-код: 8347-0332.

Ивлева Аглия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: aglayai@inbox.ru. Author ID: 153993.

Алексахина Светлана Николаевна, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: pamparam24@gmail.com. SPIN-код: 6898-4687.

Манихас Георгий Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: manikhas.g@mail.ru. SPIN-код: 3589-2481.

Лисянская Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая онкогинекологическим отделением, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru. SPIN-код: 2812-8358.

Саломатов Роман Петрович, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Шушания Майя Семеновна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Бороденко Марина Владимировна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Роман Ласло Дюлович, кандидат медицинских наук, доцент, главный онколог Ленинградской области, главный врач Ленинградского областного онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: lenonkodispanser@mail.ru. AuthorID: 421971.

Михайлюк Галина Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mikhaylyuk63@mail.ru.

Михеева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог гинекологического отделения, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mikheon@gmail.com.

Григорьева Татьяна Геннадьевна, врач-онколог поликлинического отделения, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: bora61@inbox.ru.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mol.oncology@gmail.com. AuthorID: 274121.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru. AuthorID: 153982.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF HEREDITARY OVARIAN CANCER

**K.B. Kotiv¹, T.V. Gorodnova¹, A.O. Ivantsov^{1,2}, A.G. Iyevleva^{1,2},
S.N. Aleksakhina^{1,3}, G.M. Manichas^{4,5}, A.S. Lisyanskaya^{4,5},
R.P. Salomatov⁴, M.S. Shushaniia⁴, M.V. Borodenco⁴, L.D. Roman⁶,
G.I. Mikhailiuk⁶, O.N. Mikheeva⁶, T.G. Grigorieva⁶, I.V. Berlev^{1,7},
E.N. Imyanitov^{1,2,3,7}, A.P. Sokolenko^{1,2}**

N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Str., Pesochny village, 197758-Saint-Petersburg. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru¹

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia²

2, Litovskaya Str., 194100-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: shurikiv@mail.ru²

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia³

7–9, Universitetskaya naberezhnaya, 199034-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: pamparam24@gmail.com³

Saint-Petersburg City Oncological Dispensary Clinic, Saint-Petersburg, Russia⁴

3/5, 2nd Berezovaya alleya, 197022-Saint-Petersburg, Russia E-mail: manikhas.g@mail.ru⁴

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia⁵

6–8, L'va Tolstogo Str., 197022-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁵

Leningradskiy regional Oncology Clinic, Saint-Petersburg, Russia⁶

3739, Liteinyi avenue, 191015 Saint-Petersburg. E-mail: lenonkodispanser@mail.ru⁶

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia⁷

41, Kirochnaya Str., 191015-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru⁷

Abstract

Germ-line mutations in BRCA1 and BRCA2 genes are the most established risk factors for hereditary breast and ovarian cancers. **The purpose of the study** was to analyze BRCA1/2 testing in ovarian cancer patients.

Materials and methods. We analyzed 222 patients with ovarian cancer (OC) who underwent genetic testing.

Results. Recurrent Slavic mutations in these genes were detected in 60/222 (27%) patients. 104 patients lacked any clinical signs of hereditary form of the disease, however BRCA1/2 genetic defects were identified among 11 (11%) of these women. BRCA1/2-associated carcinomas were characterized by more advanced

stage at diagnosis and predominance of high-grade serous histological tumor subtype. **Conclusion.** These results emphasize the need for BRCA1/2 testing for all patients with OC. BRCA1/2-associated carcinomas have clinical and pathological characteristics, which should be considered while planning therapy.

Key words: hereditary mutations, germinal mutations, BRCA1, BRCA2, ovarian cancer, breast cancer, primary multiple tumors

REFERENCES

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (cited: 28.01.2017).
2. Axel E.M. Incidence and Mortality from Malignant Tumors of the Female Reproductive System in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6–15 [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2014. Moscow, 2015; 236. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2016; 250. [in Russian]
5. Worldwide data. World Cancer Research Fund International [Internet]. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 28.01.2017).
6. Staples J., Goodman A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *InTech*, 2012. doi: 10.5772/52888.
7. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Nov; 5 (11): 1137–54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
8. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations, 2015.
9. Moyer V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18; 160 (4): 271–81.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 2015.
11. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B., Hahnen E., Hauke J., Bluemcke B., Zarghooni V., Herold N., Ditsch N., Kiechle M., Braun M., Fischer C., Dikow N., Schott S., Rahner N., Niederacher D., Fehm T., Gehrig A., Mueller-Reible C., Arnold N., Maass N., Borck G., de Gregorio N., Scholz C., Auber B., Varon-Manteeva R., Speiser D., Horvath J., Lichey N., Wimberger P., Stark S., Faust U., Weber B.H., Emons G., Zachariae S., Meindl A., Schmutzler R.K., Engel C.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016 Jul; 53 (7): 465–71. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103672.
12. Teixeira N., Mourits M.J., Vos J.R., Kolk D.M., Jansen L., Oosterwijk J.C., Bock G.H. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. *Maturitas*. 2015 Oct; 82 (2): 197–202. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.001.
13. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.P., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 7035 (434): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
14. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M.L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C.R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2003 Apr 22; 88 (8): 1285–91.
15. Suspitin E.N., Sherina N.Y., Ponomareva D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7 (1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
16. Tan D.S., Kaye S.B. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015; 35: 114–21. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114.
17. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H., Ramus S.J., Spurdle A., Robson M., Sherman M., Mulligan A.M., Couch F.J., Engel C., McGuffog L., Healey S., Sinilnikova O.M., Southey M.C., Terry M.B., Goldgar D., O'Malley F., John E.M., Janavicius R., Tihomirova L., Hansen T.V., Nielsen F.C., Osorio A., Stavropoulou A., Benitez J., Manoukian S., Peissel B., Barile M., Volorio S., Pasini B., Dolcetti R., Putignano A.L., Ottini L., Radice P., Hamann U., Rashid M.U., Hogervorst F.B., Krieger M., van der Luijt R.B.; HEBON, Peock S., Frost D., Evans D.G., Brewer C., Walker L., Rogers M.T., Side L.E., Houghton C.; EMBRACE, Weaver J., Godwin A.K., Schmutzler R.K., Wappenschmidt B., Meindl A., Kast K., Arnold N., Niederacher D., Sutter C., Deissler H., Gadzicki D., Preisler-Adams S., Varon-Manteeva R., Schönbuchner I., Gevensleben H., Stoppa-Lyonnet D., Belotti M., Barjhoux L.; GEMO Study Collaborators, Isaacs C., Peshkin B.N., Caldes T., de la Hoya M., Cañadas C., Heikkinen T., Heikkilä P., Aittomäki K., Blanco I., Lazaro C., Brunet J., Agnarsson B.A., Arason A., Barkardottir R.B., Dumont M., Simard J., Montagna M., Agata S., D'Andrea E., Yan M., Fox S.; kConFab Investigators, Rebbeck T.R., Rubinstein W., Tung N., Garber J.E., Wang X., Fredericksen Z., Pankrat V.S., Lindor N.M., Szabo C., Offit K., Sakr R., Gaudet M.M., Singer C.F., Tea M.K., Rappaport C., Mai P.L., Greene M.H., Sokolenko A., Imyaninov E., Toland A.E., Senter L., Sweet K., Thomassen M., Gerdes A.M., Kruse T., Caligo M., Aretini P., Rantala J., von Wachenfeld A., Henriksson K.; SWE-BRCA Collaborators, Steele L., Neuhausen S.L., Nussbaum R., Beattie M., Odunsi K., Sucheston L., Gayther S.A., Nathanson K., Gross J., Walsh C., Karlan B., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C.; 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 Jan; 21 (1): 134–47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despiere E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benitez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lazaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjær S.K., Jensen A., Høgdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yecheskel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg Å., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012; 4 (307): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
19. Sun C., Li N., Ding D., Weng D., Meng L., Chen G., Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 5 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0095285.

Received 31.10.17

Accepted 15.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Khristina B. Kotiv, Postgraduate, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: xristinabogdanovna@gmail.com. SPIN-code: 3049-8250.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Alexandr O. Ivantsov, MD, PhD, Department of Pathomorphology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-code: 8347-0332.

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: aglayai@inbox.ru. AuthorID: 153993.

Svetlana N. Aleksakhina, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: pam-param24@gmail.com. SPIN-code: 6898-4687.

Georgiy M. Manichas, MD, Professor, Head of the City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: manikhas.g@mail.ru. SPIN-code: 3589-2481.

Alla S. Lisyanskaya, MD, PhD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru. SPIN-code: 2812-8358.

Roman P. Salomatov, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Maya S. Shushaniia, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Marina V. Borodenko, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Lazlo D. Roman, MD, PhD, Head of the Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: lenonkodispenser@mail.ru. AuthorID: 421971.

Galina I. Mikhailiuk, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mikhaylyuk63@mail.ru.

Olga N. Mikheeva, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mikheon@gmail.com.

Tatiana G. Grigorieva, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: bora61@inbox.ru.

Igor V. Berlev, MD, DSc, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mol.oncology@gmail.com. AuthorID: 274121.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru. AuthorID: 153982.