

Спектр и частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50 у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан

Алексей Васильевич Пушкарёв^{1*}, Надежда Ивановна Султанбаева¹,
Василий Александрович Пушкарёв^{1,2}, Айнур Фанутович Насретдинов^{1,3},
Константин Викторович Меньшиков^{1,2}, Шамиль Исмагилович Мусин¹,
Илдар Рамилович Миннихметов³, Ирина Ришатовна Гилязова²,
Адель Альбертович Измаилов^{1,2}, Александр Валерьевич Султанбаев^{1,3}

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия;

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

³Республиканский медико-генетический центр, г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Оценка спектра и частоты мутаций в генах наследственного рака молочной железы у больных из Республики Башкортостан.

Методы. Материалом для исследования служили срезы свежесамозамороженной, фиксированной в формалине и заключённой в парафин ткани опухоли от 100 неродственных пациенток с гистологически подтверждённым диагнозом «рак молочной железы». Исследование проводили с помощью двух методов: полимеразной цепной реакции в реальном времени и секвенирования «нового поколения».

Результаты. Методом полимеразной цепной реакции в 12 случаях выявлена мутация 5382insC в гене BRCA1. Методом секвенирования «нового поколения» у 16 больных были обнаружены высокопенетрантные мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50. Всего этими методами выявлены мутации у 28 пациенток. Из общего числа пробандов в гене BRCA1 мутации зарегистрированы у 13 больных, из них с мутацией 5382insC — у 12 женщин, с с.3143delG — у 1 пациентки. В гене BRCA2 мутации выявлены у 3 пациенток, из них с.6621_6622del — у 2 человек, с.-39-1_-39delGA — у 1 женщины. У 5 больных обнаружены мутации в гене CHEK2: у 3 пациенток — с.470T>C, у 2 — с.444+1G>A. В гене PALB2 у 4 больных обнаружена мутация 1592delT. У 3 пациенток зафиксированы мутации с. 2157delA в гене RAD50.

Вывод. Патогенные мутации в генах BRCA1/2, CHEK2, PALB2 и RAD50 обнаружены у 28 пациенток с наследственным характером заболевания; выявление высокопенетрантных мутаций у пробандов позволило определить их родственников — вероятных носителей мутаций, которые были направлены на генетическое консультирование.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, мутации, гены BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50.

Для цитирования: Пушкарёв А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарёв В.А. и др. Спектр и частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50 у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (5): 691–697. DOI: 10.17816/KMJ2020-691.

Spectrum and frequency of BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50 mutations in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan

A.V. Pushkarev¹, N.I. Sultanbaeva¹, V.A. Pushkarev^{1,2}, A.F. Nasretdinov^{1,3}, K.V. Menshikov^{1,2}, Sh.I. Musin¹,
I.R. Minniakhmetov³, I.R. Gilyazova², A.A. Izmailov^{1,2}, A.V. Sultanbaev^{1,3}

¹Republican Clinical Dispensary of Oncology, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To assess the spectrum and frequency of mutations in patients with hereditary breast cancer from the Republic of Bashkortostan.

Methods. The material for the study was sections of fresh frozen, formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissue from 100 unrelated patients with a histologically confirmed diagnosis of breast cancer. The study was carried out using two methods: real-time polymerase chain reaction and next-generation sequencing-NGS.

Results. By using real-time polymerase chain reaction (PCR), the 5382insC mutation in the BRCA1 gene was detected in 12 cases. By using a next-generation sequencing method (NGS), highly penetrant mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 and RAD50 were revealed in 16 patients. In total, these methods detected mutations in 28 patients. Out of a total of probands in the BRCA1 gene, mutations were detected in 13 patients, that included 12 patients with the 5382insC mutation, and 1 patient with c.3143delG. In the BRCA2 gene, mutations were revealed in 3 patients, of which c.6621_6622del in 2 patients and c.-39-1_-39delGA in 1 patient. Mutations in CHEK2 were detected in 5 patients: c.470T>C in 3 patients, c.444+1G>A in 2 patients. The 1592delT mutation in PALB2 was found in 4 patients. The c.2157delA mutation in RAD50 was detected in 3 patients.

Conclusion. Pathogenic mutations in BRCA1/2, CHEK2, PALB2 and RAD50 were found in 28 patients with a hereditary feature of the disease; the identification of highly penetrant mutations in probands allowed us to determine their relatives, probable carriers of mutations, which were referred for genetic counselling.

Keywords: breast cancer, diagnostics, mutation, genes BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50.

For citation: Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A. et al. Spectrum and frequency of BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50 mutations in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (5): 691–697. DOI: 10.17816/KMJ2020-691.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) — сложное гетерогенное заболевание, определяемое наличием или отсутствием гиперэкспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток, коррелирующих с наличием пенетрантных мутаций. В Республике Башкортостан (РБ), как и в Российской Федерации (РФ), РМЖ занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин (до 29%), а также становится основной причиной смертности от них [1].

Известно, что 5–10% всех случаев РМЖ имеет наследственный компонент [2,3], из которых 20–50% случаев обусловлено герминальными мутациями в генах предрасположенности к РМЖ с высокой пенетрантностью — BRCA1 и BRCA2. Кроме того, при РМЖ выявляют мутации в других генах, отвечающих за целостность генома и эпигенетические изменения на уровне дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [2,4].

Наследственные формы злокачественных новообразований занимают особую позицию ввиду их частого развития в молодом возрасте, повышенного риска метастазирования, а также неблагоприятных факторов прогноза болезни и ограниченных лечебных опций. Известно, что первично-множественные злокачественные новообразования часто связаны с наследственными синдромами. Также наличие BRCA-мутаций повышает риск развития РМЖ с противоположной стороны и рака яичников (РЯ) [2,5].

Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), в норме кодируемый им белок подавляет передачу сигнала от эстрогеновых рецепторов эпителия молочной железы. Мутации гена наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и ассоциированы с РМЖ. Чаще эти опухоли не содержат эстрогеновых рецепторов. У носительниц мутаций BRCA1 риск РМЖ достигает 50–85%, РЯ — 15–45%. Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (13q12–13), с его мутациями связано до 20% случаев семейного РМЖ [3,4,6].

На сегодняшний день установлены драйверные мутации при РМЖ. Для онколога важно определение наиболее изученных мутаций генов BRCA1/2 у больных РМЖ и РЯ, что служит неотъемлемой частью выбора тактики лечения. Известно, что наличие мутаций BRCA1/2 делает опухоль чувствительной к ингибиторам PARP, а в доклинических исследованиях это связывалось с персистенцией повреждений ДНК, которые в норме исправляются путём гомологичной репарации [7]. В последующем клиническом исследовании 3-й фазы OLYMPIAD [8] подтверждена эффективность назначения ингибиторов PARP при наличии мутаций BRCA1/2.

Информация, полученная о драйверных мутациях больных, позволяет оценить как эпидемиологическую ситуацию в популяции, так и генетический риск развития злокачественного новообразования обратившихся за консуль-

тацией родственников пробанда. Правильный сбор и анализ родословной с последующим определением мутаций и генетическим консультированием дают возможность обеспечить своевременные мероприятия по диагностике риска развития онкологического заболевания и его профилактику в отягощённых по наследственной предрасположенности к раку семьях.

В РБ при обращении пациента в Республиканский медико-генетический центр (РМГЦ) наследственный характер злокачественного заболевания традиционно устанавливают на этапах сбора анамнеза с помощью клинико-генеалогического метода. В последующем в группах больных РМЖ и РЯ выделяют категорию пациенток повышенного риска, указывающую на наследственный характер заболевания. В соответствии с алгоритмом молекулярно-генетического тестирования для определения наследственного РМЖ, учитывают возраст манифестации заболевания, молекулярный подтип РМЖ, отягощённый семейный анамнез, развитие первично-множественной формы злокачественного новообразования [9].

При наличии признаков наследственного злокачественного новообразования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени определяют наиболее распространённые в европейской популяции герминальные мутации в генах BRCA1/2.

На следующем этапе методом секвенирования «нового поколения» (NGS — от англ. next-generation sequencing) проводят поиск менее распространённых генетических вариантов в этих генах. Метод NGS позволяет секвенировать одновременно тысячи молекул ДНК, тем самым повышаются скорость и эффективность исследования, увеличивается объём получаемых данных. Принцип работы NGS основан на массовом одновременном секвенировании особым образом подготовленных однонитчатых библиотек фрагментированной ДНК, полученных из образцов исследуемого материала. После секвенирования полученные данные обрабатываются с помощью биоинформатических методов. Технология NGS позволяет секвенировать как весь геном, так и только его кодирующую часть — экзом, а также использовать панели, включающие только необходимые таргетные гены, увеличивая производительность и упрощая обработку и интерпретацию полученных данных.

В настоящем исследовании проводили секвенирование генов, мутации в которых определяют повышенный риск развития злокачественного новообразования: TP53, MLH1,

MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, ATM, CDH1, PRSS1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK2, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, POLE, POLD1, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, RB1, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, BAP1, BUB1, BUB3, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, PMS2, POLD1, POLE, RAD50, MEN1, RET, VHL, XRCC2 [9, 10].

По данным ряда исследователей, в России преобладает мутация 5382insC (с.5266dupC), составляя около 70% всех изменений в гене BRCA1 при РМЖ [4, 11, 12] и около 60% при РЯ [13]. По результатам анализа литературных источников нами отмечены данные о морфологических различиях опухолей с разными мутациями гена CHEK2 [14, 15]. Проведённые исследования показывают, что CHEK2-зависимые опухоли отличаются от BRCA-ассоциированных злокачественных новообразований по рецепторному статусу. По данным некоторых авторов, для пациенток данной группы характерны HER2-положительный нелюминальный и HER2-положительный люминальный В подтипы РМЖ.

Ген CHEK2 играет важную роль в репарации ДНК. Наследственные мутации данного гена повышают риск развития РМЖ в 2 раза [9, 16]. Если мутации в генах BRCA1/2 определяют у пациенток во многих онкологических центрах, то характеристики CHEK2-ассоциированных опухолей молочной железы изучены меньше, что обусловлено их низкой пенетрантностью. Первоначально при исследовании мутаций в гене CHEK2 D.W. Bell и соавт. отметили их наличие в семьях с наследственным РМЖ, с тех пор мутацию с.470T>C рассматривают как предиктор развития данного заболевания [17]. В российской популяции чаще всего выявляют мутации гена CHEK2, приводящие к нарушению синтеза белка, участвующего в клеточном цикле, — с.444+1G>A, с.1100delC [16].

При наличии мутаций в гене PALB2 риск развития РМЖ увеличивается сопоставимо с присутствием мутаций в гене BRCA2 [18, 19]. Мутации в гене PALB2 приводят к развитию самых разнообразных онкологических заболеваний. PALB2 поддерживает стабильность BRCA2, перемещение PALB2 и BRCA2 на повреждённый хроматин регулируется BRCA1. Эти три белка образуют комплекс, в котором PALB2 действует в качестве связующего звена между BRCA1 и BRCA2.

Кроме того, белок PALB2 связывает одноцепочечную ДНК и непосредственно взаимодействует с рекомбиназой RAD50, осуществляя гомологичную рекомбинацию. Этот комплекс имеет решающее значение для инициирования гомологичной рекомбинации в ответ на повреждение ДНК.

Исследования ряда авторов указывают на наличие семейного анамнеза и высокую пенетрантность мутации в гене RAD50, который кодирует белки комплекса MRE11-RAD50-NBN (MRN), участвующие в клеточном ответе на повреждение ДНК и поддержание стабильности генома [20–23].

Цель исследования: оценка спектра и частоты мутаций в генах наследственного РМЖ у больных из РБ.

Материал и методы исследования. Работа основана на анализе результатов молекулярно-генетического обследования 100 неродственных пациенток с диагнозом РМЖ (проведены в ГБУЗ РМГЦ Минздрава РБ). В исследования включали пациенток, имеющих наследственные признаки развития рака. Сбор и анализ родословной каждой больной позволили предположить наследственный характер РМЖ. Для этого проводили анкетирование пациенток. Основной трудностью при получении материала была недостаточность информации о родственниках пробанда. При этом тщательный опрос о членах семьи пациентки, среди которых зарегистрированы злокачественные новообразования, позволил выделить исследуемую группу пациенток.

При изучении родословных выявлены от 1 до 3 кровных родственников со злокачественными новообразованиями в каждой семье. У родственников пробандов зарегистрированы злокачественные новообразования различной локализации: молочной железы, яичников, тела матки, желудка, лёгкого, толстой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, пищевода.

Возраст больных варьировал от 26 до 73 лет, средний составил $49,9 \pm 0,94$ года. Пациентки проходили обследование и лечение по поводу РМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РБ в 2016–2018 гг., ими было подписано информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Для анализа наследственного компонента и установления закономерностей его наследования в семьях применяли клинико-генеалогический метод с составлением и анализом родословных. Все пациентки, включённые в данное исследова-

ние, имели верифицированный РМЖ: инвазивная протоковая карцинома — у 73 (73,0%), инвазивная дольковая карцинома — у 25 (25,0%), медуллярная карцинома — у 2 (2,0%) человек. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у обследуемого контингента больных чаще регистрировали болезни сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) — у 45 (45,0%), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит) — у 30 (30,0%), болезни крови (анемия) — у 20 (20,0%) женщин. Из гинекологической патологии в анамнезе миомы матки были у 25 (25,0%) пациенток, опухоли яичников — у 20 (20,0%) женщин.

Результаты. По данным иммуногистохимических исследований установлены следующие молекулярно-биологические подтипы РМЖ: люминальный А — у 28 (28,0%), базальноподобный (тройной негативный) — у 28 (28,0%), люминальный В HER2-положительный — у 24 (24,0%), люминальный В HER2-отрицательный — у 14 (14,0%), нелюминальный HER2-положительный — у 6 (6,0%).

Всем больным после установления диагноза и осуществления иммуногистохимических исследований проводили скрининг на наличие наиболее распространённых в российской популяции мутаций. В блоках опухолевой ткани, полученных после биопсии, определяли мутации в генах предрасположенности к наследственному РМЖ — BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и BRCA2 (6174delT) — методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов производства ООО «ДНК-Технология» в соответствии с рекомендациями производителя.

При данном методе исследования у 12 (12,0%) пациенток в опухолевой ткани были выявлены мутации в гене BRCA1, входящие в стандартные диагностические панели. В группе выявленных изменений определялась мутация 5382insC. Причём из них у 2 пациенток определялись первично-множественные новообразования: у одной — метакронный рак обеих молочных желёз, у другой — РМЖ и РЯ. У пациентки с метакронным первично-множественным РМЖ манифестация рака левой молочной железы отмечена в возрасте 44 лет, правой молочной железы — в возрасте 49 лет. У второго пробанда манифестация рака правой молочной железы произошла в 44 года, РЯ — в 61 год. Ни одна из пациенток не была носителем мутации 6174delT в гене BRCA2, входящей в использованную нами панель.

Таблица 1. Выявленные мутации и морфологический подтип опухолевой ткани у пациенток с раком молочной железы

Ген	Морфологический подтип опухоли	Метод исследования	Мутация	Количество пациенток	Доля мутаций от выявленных, %
BRCA1	Базальноподобный	ПЦР (NGS)	5382insC	12	46,4
	Базальноподобный	NGS	c.3143delG	1	
BRCA2	Базальноподобный	NGS	c.6621_6622del	2	10,7
	Базальноподобный	NGS	c.39-1_39delGA	1	
СНЕК2	Люминальный В HER2-положительный	NGS	c.470T>C	3	17,9
	Нелюминальный HER2-положительный	NGS	c.444+1G>A	2	
PALB2	Базальноподобный	NGS	c.1592delT	4	14,3
RAD50	Люминальный В HER2-отрицательный	NGS	c.2157delA	2	10,7
	Люминальный А	NGS	c.2157delA	1	

Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция; NGS — секвенирование «нового поколения».

Следующим этапом исследования было NGS. Из периферической крови пациенток выделяли ДНК, что позволило определить редкие мутации в других генах. Методом NGS были подтверждены мутации у пациенток в гене BRCA1, которые ранее были определены методом ПЦР в опухолевой ткани, что у рассматриваемой группы подтверждает наследственный характер рака молочной железы.

В ходе исследования у 16 (16,0%) пациенток идентифицированы высокопенетрантные герминальные мутации, их возраст варьировал от 26 до 64 лет. У 4 (4,0%) больных (с тройным негативным подтипом) были обнаружены гетерозиготные патогенные варианты в генах BRCA1 и BRCA2. У 1 пациентки с возрастом манифестации 57 лет определена менее распространённая в европейской популяции мутация c.3143delG в гене BRCA1. У 2 больных идентифицирована мутация c.6621_6622del в гене BRCA2, возраст манифестации РМЖ составлял 26 и 35 лет. У 1 пациентки в возрасте 45 лет с отягощённым семейным анамнезом (у бабушки со стороны матери РМЖ, у родной сестры матери РЯ) обнаружена мутация сайта сплайсинга c.-39-1_39delGA в гене BRCA2. Данная мутация, характеризующаяся сплайсингом в интронных областях гена, бывает редкой и встречается в основном у азиатской группы населения [24]. У 5 (5,0%) пациенток разного возраста (от 36 до 48 лет), 3 из которых имели HER2-положительный люминальный В подтип, 2 — HER2-положительный нелюминальный, в гене СНЕК2 выявлены мутации c.470T>C и c.444+1G>A соответственно. У 4 (4,0%) пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ

в возрасте 45, 52, 60 и 64 лет в гене PALB2 выявлена мутация c.1592delT. У 3 (3,0%) больных в возрасте 40, 50 и 55 лет обнаружена мутация c.2157delA в гене RAD50, 2 из них — с люминальным В HER2-отрицательным, 1 — с люминальным А подтипами.

Средний возраст манифестации РМЖ в группе пациенток с выявленными мутациями составил $42,7 \pm 2,77$ года, в группе пациенток без выявленных патогенных мутаций — $52,8 \pm 3,82$ года. Результаты исследования показали, что при наличии высокопенетрантных мутаций возраст манифестации РМЖ значительно моложе, чем в общей популяции. Мутации и морфологический подтип опухолевой ткани, выявленные в данном исследовании, представлены в табл. 1.

Из полученных данных следует, что в группе пробандов доля мутаций от выявленных всего составила в генах: BRCA1 — 46,4%, BRCA2 — 10,7%, СНЕК2 — 17,9%, PALB2 — 14,3%, RAD50 — 10,7%.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования с помощью полимеразной цепной реакции выявлено, что в гене BRCA1 с наибольшей частотой встречалась мутация 5382insC (c.5266dupC) — у 12 (12,0%) пациенток. В свою очередь, использование метода секвенирования «нового поколения» позволило значительно повысить эффективность выявления мутаций у больных раком молочной железы. Результаты исследования показали, что у 28 (28,0%) больных присутствовали патогенные мутации в генах

BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50, предрасполагающие к развитию онкологических заболеваний. В результате применения метода секвенирования «нового поколения» у 16 (16,%) больных дополнительно выявлены редкие герминальные мутации, определяющие развитие рака молочной железы.

2. При выявлении мутаций каждую больную обязательно консультирует врач-генетик, составляют её родословную, определяют родственников — вероятных носителей мутаций. Их информируют о необходимости прохождения молекулярно-генетического исследования на выявление соответствующих мутаций.

3. Медико-генетическое консультирование пациенток с патогенными мутациями, а также их кровных родственников даёт возможность персонализировать лечение больных, проводить профилактику и раннюю диагностику наследственного рака молочной железы, что в свою очередь приведёт к стабилизации и уменьшению заболеваемости и смертности от данной онкологической патологии.

Участие авторов. А.В.П. — разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи; Н.И.С. и А.Ф.Н. — экспериментальная работа, внесение интеллектуального содержания; В.А.П. — анализ научной работы, внесение интеллектуального содержания; К.В.М. — анализ научной работы, разработка концепции научной работы; Ш.И.М. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания; И.Р.М. — разработка концепции научной работы, биоинформационный анализ данных; И.Р.Г. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания; А.А.И. — критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания; А.В.С. — разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, клинический дизайн исследования, написание статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019; 236 с. [*Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu.* (The status of cancer care for the population of Russia in 2018.) A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova eds. M.: MNIIOI named by P.A. Herzen. 2019; 236 p. (In Russ.)]
2. Бочкова Н.П., Гинтер Е.К., Пузырёва Е.П. *Наследственные болезни.* Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 936 с. [Bochkova N.P., Ginter E.K., Puzireva E.P. *Nasledstvennye bolezni.* Natsional'noe rukovodstvo. (Inherited Diseases. National Guidelines.) M.: GEOTAR-Media. 2013; 936 p. (In Russ.)]
3. *Онкология.* Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика. 2008; 1039 с. [*Onkologiya* (Oncology). D. Kaschiato ed. M.: Praktika. 2008; 1039. (In Russ.)]
4. Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Насретдинов А.Ф. и др. Определение высокопенетрантных мутаций у больных раком молочной железы. *Norwegian J. Develop. Intern. Sci.* 2020; (42-2): 56–59. [Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Nasretdinov A.F. et al. Determination of high penetrant mutations in breast cancer patients. *Norwegian J. Develop. Intern. Sci.* 2020; (42-2): 56–59. (In Russ.)]
5. Сакаева Д.Д., Султанбаев А.В., Попова Е.В., Султанбаева Н.И. Первично-множественный рак молочной железы и рак яичников: диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (3): 10–17. [Sakaeva D.D., Sultanbaev A.V., Popova E.V., Sultanbaeva N.I. Primary multiple metachronous breast cancer and ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15 (3): 10–17. (In Russ.)]
6. Новикова Е.И., Снигирёва Г.П., Тельшева Г.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников. В кн.: *Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты.* Новосибирск: Новосибирский нац. исслед. гос. ун-т. 2019; 39–41. [Novikova E.I., Snigireva G.P., Telysheva G.N. et al. Molecular genetic diagnosis of hereditary breast cancer and ovarian cancer. In: *Opukholevye markery: molekulyarno-geneticheskie i klinicheskie aspekty.* (Tumor markers: molecular genetic and clinical aspects.) Novosibirsk: Novosibirsk national research state university. 2019; 39–41. (In Russ.)]
7. Farmer H., Cabe N., Lord C.J. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005. 434; (7035): 917–921. DOI: 10.1038/nature 03445.
8. Robson M., Seock-Ah Im, Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 523–533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
9. Снигирёва Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И. и др. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клин. мед.* 2019; 47 (1): 54–65. [Snigireva G.P., Rummyantseva V.A., Novikova E.I., Novitskaya N.N. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanakh klinicheskoy meditsini.* 2019; 47 (1): 54–65. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
10. Новикова Е.И., Снигирёва Г.П. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагност. мед.* 2016; 16 (1): 6. [Novikova E.I., Snigiryova G.P. Next-generation sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology. *Vestnik of the russian scientific center of roentgenodiagnosis.* 2016; 16 (1): 6. (In Russ.)]
11. Грудинина Н.А., Голубков В.И., Тихомирова О.С. и др. Преобладание широко распространённых мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика.* 2005; 41 (3): 405–410. [Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S. et al. Prevalence of widespread BRCA1

gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russian journal of genetics*. 2005; 41 (3): 318–322. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s11177-005-0091-z.

12. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2010; 298: 258–263. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.

13. Шубин В.П., Карпухин А.В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников. *Мед. генет.* 2011; 10 (4): 39–47. [Shubin V.P., Karpuhin A.V. Molecular genetics of inherit predisposition to ovarian cancer. *Meditsinskaya genetika*. 2011; 10 (4): 39–47. (In Russ.)]

14. Domagala P., Wokolorczyk C., Cybulski C. et al. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 132 (3): 937–945. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7.

15. Muranen T.A., Blomqvist C., Dörk T. et al. Patient survival and tumor characteristics associated with CHEK2:p.I157T — findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 98. DOI: 10.1186/s13058-016-0758-5.

16. Huszno J., Budryk M., Kołozza Z. et al. Comparison between CHEK2*1100delC/I157T Mutation carrier and noncarrier breast cancer patients: A clinicopathological analysis. *Oncology*. 2016; 90 (4): 193–198. DOI: 10.1159/000444326.

17. Bell D.W., Varley J.M., Szydło T.E. et al. Heterozygous germ line CHEK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999; 286 (5449): 2528–2531. DOI: 10.1126/science.286.5449.2528.

18. Yang X., Leslie G., Doroszuk A. et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (7): 674–685. DOI: 10.1200/JCO.19.01907.

19. Leyton Y., Gonzalez-Hormazabal P., Blanco R. et al. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. *BMC Cancer*. 2015; 31 (15 (1)): 30. DOI: 10.1186/s12885-015-1033-3.

20. Heikkinen K., Rapakko K., Karppinen S.M. et al. RAD50 and NBS1 are breast cancer susceptibility genes associated with genomic instability. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 1593–1599. DOI: 10.1093/carcin/bgi360.

21. Tommiska J., Seal S., Renwick A. et al. Evaluation of RAD50 in familial breast cancer predisposition. *Int. J. Cancer*. 2006; 118: 2911–2916. DOI: 10.1002/ijc.21738.

22. Uhrhammer N., Delort L., Bignon Y.J. Rad50 c.687delT does not contribute significantly to familial breast cancer in a French population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18: 684–685. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0971.

23. Cao A.Y., Hu Z., Yin W.J. et al. Some common mutations of RAD50 and NBS1 in western populations do not contribute significantly to Chinese non-BRCA1/2 hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 121: 247–249. DOI: 10.1007/s10549-009-0629-1.

24. Kwong A., Shin V.Y., Ho J.C.W. et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J. Med. Genet.* 2016; 53: 15–23. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103132.