

# Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников

Р.Р. Фаисханова<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0002-6958-0977, rancho111@mail.ru

Д.Д. Сакаева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-4341-6017, d\_sakaeva@mail.ru

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450054, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Резюме

Говоря о наследственном раке яичников, как правило, мы подразумеваем BRCA-ассоциированный рак. Выявление наследственного рака яичников важно для профилактики онкологических заболеваний у кровных родственников – носителей мутаций, что дает возможность применения PARP-ингибиторов в качестве поддерживающей терапии при BRCA-ассоциированном раке яичников.

Благодаря широкому внедрению современных молекулярно-генетических технологий и расширению диагностической панели стали выявляться мутации в других генах, отличных от BRCA 1и 2, у лиц с подозрением на наследственный рак яичников. Синдром Линча является одним из распространенных и изученных наследственных онкологических синдромов. Интерес к нему в последние годы обусловлен появлением возможности применения ингибиторов контрольных точек – пембролизумаба и ниволумаба – для лечения колоректального рака, рака желудка и эндометрия.

На сегодняшний день определение мутации в генах MMR-системы при раке яичников пока не имеет практического применения. Пробанд – женщина, 69 лет, с IIIc стадией рака яичников на момент постановки диагноза. Семейный анамнез отягощен двумя случаями: раком легких у отца и раком поджелудочной железы у матери в возрасте после 60 лет.

Несмотря на запущенный онкологический процесс на момент постановки диагноза, начало комбинированного лечения 5 курсами неоадьювантной химиотерапии, неполный объем циторедукции, общая выживаемость пациентки за период наблюдения составила 92 мес. Клиническое течение заболевания характеризовалось как BRCA-ассоциированный рак яичников: длительная общая и безрецидивная выживаемость, длительный бесплатиновый интервал с несколькими рецидивами более 6 мес.; отягощенный семейный анамнез; ответ на терапию препаратами платины и гемцитабином. Однако при тестировании пациентки с платиночувствительным рецидивом методом ПЦР мутации в генах BRCA1 и 2 не было выявлено. Для поиска причинных мутаций было проведено генетическое тестирование с использованием NGS-технологий вторым этапом. Выявлена герминальная мутация в гене EPCAM, входящего в синдром Линча.

**Ключевые слова:** синдром Линча, наследственный рак яичников, микросателлитная нестабильность, EPCAM, MMR-система

**Благодарности:** грант РФФИ №18-29-09129 «Спектр и частота патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком яичников, у женщин разного этнического происхождения».

**Для цитирования:** Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д. Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников. *Медицинский совет.* 2021;(4S):114–119. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Raniya R. Faiskhanova<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0002-6958-0977, rancho111@mail.ru

Dina D. Sakaeva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-4341-6017, d\_sakaeva@mail.ru

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

## Abstract

When we talk about hereditary ovarian cancer, we usually mean BRCA – associated cancer. Detection of hereditary ovarian cancer is important for the prevention of cancer in blood relatives of mutation carriers, and also makes it possible to use PARP inhibitors as maintenance therapy in BRCA – associated ovarian cancer.

Due to the widespread introduction of modern molecular genetic technologies and the expansion of the diagnostic panel, mutations in genes other than BRCA 1/2 have begun to be detected in individuals with suspected hereditary ovarian cancer.

Lynch's syndrome is one of the most common and studied hereditary cancer syndromes. Interest in this syndrome in recent years is due to the emergence of the possibility of using checkpoint inhibitors – pembrolizumab and nivolumab for the treatment of colorectal cancer, stomach and endometrial cancer.

To date, the definition of mutations in the genes of the MMR – system in ovarian cancer has not yet been applied in practice.

Proband is a 69-year-old female with stage IIIC ovarian cancer at the time of diagnosis. The family history is burdened by 2 cases: lung cancer in the father and pancreatic cancer in the mother after the age of 60 years.

Despite the advanced oncological process at the time of diagnosis, the start of combined treatment with 5 courses of neoadjuvant chemotherapy, incomplete cytoreduction, the patient's overall survival during the follow-up period was 92 months. The clinical course of the disease was characterized as BRCA-associated ovarian cancer: long overall and relapse-free survival, long free-of-charge interval with several relapses of more than 6 months; burdened family history; response to therapy with platinum and gemcitabine.

However, when testing a patient with platinum-sensitive relapse by PCR, no mutations in the BRCA genes 1 and 2 were detected. To search for causal mutations, genetic testing was carried out using NGS technologies at the second stage. A germline mutation in the EPCAM gene involved in Lynch syndrome has been identified.

**Key words:** Lynch syndrome (SL), hereditary ovarian cancer, microsatellite deficiency, EPCAM, MMR system

**Acknowledgements:** Russian Foundation for Basic Research grant No. 18-29-09129 Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in Women of Different Ethnic Origin.

**For citation:** Faikhanova R.R., Sakaeva D.D. Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий удалось установить определенные молекулярно-генетические основы нескольких наследственных видов злокачественных новообразований яичников. Идентификация генов, ассоциированных с некоторыми видами рака, позволила не только более точно оценивать риск развития заболевания, но и проводить профилактические мероприятия. Большим научным открытием стали обнаружение генов BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с раком молочной железы и раком яичников (РЯ), и определение молекулярной основы синдрома Линча.

Исторически BRCA-ассоциированный рак яичников был описан как отдельный подтип, который демонстрирует особый набор характеристик, часто называемый фенотипом BRCAness. К этой группе относятся опухоли, клиническое течение которых характеризуется сходным с BRCA-ассоциированным раком яичников.

В связи с развитием генетических исследований в онкологии появилась возможность реально отслеживать и выявлять ранние формы наследственных онкологических заболеваний и предраковых состояний, что позволит с большей эффективностью проводить своевременные профилактические и лечебные мероприятия по отношению к лицам, находящимся в группе риска развития.

Поскольку необходимость персонализированных подходов к терапии становится все более очевидной, понимание важности наследственной основы злокачественных новообразований, особенно таких как рак яичников, которые обычно имеют плохой прогноз, приобретает все большее значение. Кроме того, анализ течения рака яичников, ассоцииро-

ванного с унаследованными мутациями, предоставляет предпосылки для оценки течения спорадических форм заболевания с соматическими мутациями в тех же генах.

Для всестороннего изучения злокачественных новообразований яичников, включая семейные формы заболевания, на сегодняшний день созданы международные консорциумы, основной целью которых является изучение сложных патогенетических механизмов развития опухолей яичников с применением передовых технологий анализа генома. В рамках данных исследований выявлены новые генетические факторы риска и мишени для таргетного лечения пациентов с диагнозом «рак яичников».

Главные успехи, которых удалось добиться за последние годы в лечении онкологических заболеваний, были основаны на знаниях, полученных в результате молекулярно-генетического анализа. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что пусковым механизмом образования и развития злокачественной опухоли являются генетические нарушения в геноме. Быстрое развитие методов молекулярно-биологического анализа опухолей привело к созданию новых терапевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний. Однако в настоящее время назначение большинства противоопухолевых препаратов основывается на статистической вероятности получения положительного эффекта. Если эта вероятность достигает 80% при применении современных комбинаций цитостатиков на начальных этапах терапии относительно химиочувствительных опухолей, то при опухолях, резистентных к химиотерапии, регресс новообразования наблюдается у менее чем 1 из 5 пациентов. Для лечения многих онкологических заболеваний успешно применяются таргетные препараты.

Важнейшим технологическим прорывом в молекулярной медицине стало появление секвенирования нового поколения, основанного на одновременном параллельном секвенировании миллионов коротких фрагментов ДНК с последующей «сборкой» генома. Сравнение результатов анализа с референсной последовательностью позволяет выявить практически любые виды мутаций в масштабах всего генома или отдельных его частей.

Завершение проекта «Геном человека» способствовало развитию новых подходов к анализу генома человека. В частности, на сегодняшний день для исследования сотен генов – кандидатов различных многофакторных заболеваний широкое применение получило таргетное секвенирование. Подобный подход является весьма привлекательным для поиска новых генов-кандидатов и/или генетических маркеров, вовлеченных в развитие того или иного заболевания, включая наследственные формы рака яичников. Применение секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing) способствует более глубокому пониманию молекулярных закономерностей канцерогенеза яичников, а также представляет собой важную теоретическую базу для разработки новых подходов к профилактике и лечению.

После BRCA-ассоциированного рака яичников второй наиболее частой причиной наследственного РЯ является синдром Линча (СЛ), также известный как наследственный неполипозный колоректальный рак (hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)): на его долю приходится 10–15% всех случаев заболевания.

Впервые синдром Линча (СЛ) был описан в 1960 г. как синдром аутосомно-доминантного наследования колоректального рака у лиц молодого возраста со средним возрастом манифестации заболевания в 45 лет [1]. Также сообщалось, что у ближайших родственников пациентов с СЛ часто наблюдались злокачественные новообразования различной локализации, такие как рак эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта, поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеточника, молочной железы, простаты и головного мозга (особенно глиобластомы) [2].

В течение некоторого времени СЛ был известен как один из наиболее распространенных наследственных раковых синдромов, и недавнее исследование показало, что частота данной патологии в популяции может достигать 1:279, что делает его наиболее распространенным синдромом наследственного рака [3]. По данным N. Rahner et al, у европейцев встречаемость герминальных мутаций составляет 1 : 500–1 : 1 000 [4]. СЛ ассоциирован с герминальными мутациями в генах, участвующих в репарации ошибочно спаренных оснований (мисмэтч-репарации, DNA mismatch repair (MMR)): EPCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule), MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog), MSH6 (mutS homolog 6), MLH3 (mutL homolog 3) и PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component).

Также описан другой, ненаследственный механизм формирования дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающийся в метилировании промотора MLH1 в самой опухолевой клетке – соматической мутации, не относящейся к наследственному синдрому, но имеющей широкое практическое применение.

Передача мутированного гена при СЛ происходит по аутосомно-доминантному типу с 50%-й вероятностью развития онкопроцесса. Развитие онкологического процесса при данном синдроме подчиняется дуалистической теории Кнудсона: для реализации онкологического процесса, кроме унаследованной герминальной мутации, необходимо повреждение гена в соматической клетке, и она должна перейти в гомозиготное состояние, т.е. должен произойти т.н. феномен потери гетерозиготности [5]. В редких случаях возможно наследование биаллельных мутаций в генах-мишенях: такое состояние называется «синдром конституциональной недостаточности системы репарации неспаренных оснований», что приводит к развитию рака в детском возрасте.

Функция системы репарации неспаренных оснований заключается в удалении одноцепочечных разрывов ДНК путем распознавания и исправления коротких вставок и делеций, а также несоответствия пар оснований. Нарушения в работе данного комплекса белков, которые наблюдаются в семьях с СЛ, приводят к накоплению повторяющихся нуклеотидных последовательностей, фенотипически выраженных как микросателлитная нестабильность. Микросателлиты – это короткие tandemные (1–6 пар оснований) повторяющиеся последовательности ДНК с высокой подверженностью ошибкам репликации. Микросателлиты часто также наблюдаются в некоторых онкогенах и генах – супрессорах опухолевого роста, таких как TGFβR2 (Transforming growth factor beta receptor 2), IGF1R (Insulin like growth factor 2 receptor), BAX (BCL2 associated X, apoptosis regulator), а также генах репарации двухцепочечных разрывов ДНК Mre11 (MRE11 homolog, double strand break repair nuclease) и RAD50 (Double strand break repair protein)). Нарушения в системе мисмэтч-репарации ведут к появлению мутаций во многих генах, участвующих в процессе канцерогенеза [6].

Риск развития злокачественного новообразования у лиц с синдромом Линча составляет от 4 до 60% (табл.) [7].

● **Таблица.** Риск развития злокачественного новообразования и возраст манифестации у лиц с синдромом Линча

● **Table.** Cancer risks and age of onset in Individuals with Lynch Syndrome

Злокачественное новообразование	Риск развития патологии в течение жизни, %	Средний возраст манифестации заболевания, лет
Колоректальный рак	52–82	44–61
Рак эндометрия	25–60	48–62
Рак желудка	6–13	56
Рак яичников	4–12	42,5; примерно у 30% женщин диагноз манифестируют в возрасте моложе 40 лет

Средний возраст возникновения рака яичников у носительниц мутаций генов комплекса MMR при полинеоплазии составляет 39,5 года (от 20 до 65 лет).

Тестирование на MSI на сегодняшний день является обязательным при назначении терапии ингибиторами

контрольных точек при колоректальном раке, раке эндометрия, желудка [8].

В 13–15% рака при СЛ нестабильность микросателлитов обусловлена нарушением функции генов репарации неспаренных оснований: MSH2, MLH1, PMS1 и PMS2. Чаще всего при СЛ выявляется герминальная мутация в гене MLH1 (50%), на втором месте MSH2 (37%), затем MSH6 (7%), PMS2 (3%) [9].

Кроме изменений в ряде генов нуклеотидной последовательности ДНК, кодирующей белковый комплекс MMR, для пациентов с СЛ характерны протяженные делеции гена EPCAM/TACSTD, затрагивающие его 3' конец, что ведет к подавлению сигнала об остановке транскрипции и, как следствие, транскрибированию РНК-полимеразой части промотора гена MSH2, поскольку ген EPCAM располагается рядом с 5' границей этого гена, т. е. непосредственно перед ним, и делеция в гене EPCAM приводит к метилированию или инактивации гена MSH2 [10].

Делеции, приводящие к блокированию сигнала о терминации транскрипции гена EPCAM, являются причиной СЛ у 1–2,8% семей. Другие патогенные варианты этого гена, которые не влияют на терминацию транскрипции, приводят к развитию аутосомно-рецессивной врожденной тафтинговой энтеропатии [11]. Считается, что делеции в гене EPCAM возникают из-за Alu-опосредованных событий рекомбинации [12]. Выключение сигнала о терминации транскрипции этого гена приводит к транскрипции гена MSH2, а также сайленсингу промотора данного гена путем метилирования. Благодаря этому механизму один из аллелей гена MSH2 в цис-конфигурации, сопряженный с делецией в гене EPCAM, становится инактивированным в тканях, в которых синтезируется белок EPCAM, тогда как другой аллель гена MSH2 не затрагивается. Эти делеции наследуются по аутосомно-доминантному типу, как и герминальные мутации в генах, белковые продукты которых вовлечены в комплекс MMR [13].

При СЛ и дефекте в системе мисмэтч-репарации в 75% случаев рака яичников обнаруживаются эндометриодные и светлоклеточные гистологические типы опухолей, и всего в 25% случаев злокачественные новообразования представлены серозной аденокарциномой [11].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В настоящей публикации представлено описание клинического случая с платиночувствительным рецидивом рака яичников у пациентки 69 лет в составе наследственного синдрома Линча.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась от 2-й физиологически протекавшей беременности. Росла и развивалась в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез был примечателен: у отца в возрасте 60 лет был диагностирован рак легких, у матери – рак поджелудочной железы в 77 лет.

Анамнез жизни: в возрасте 69 лет появились боли внизу живота спастического характера. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где при вагинальном осмотре выявлена опухоль левых придатков матки размерами 7,0 × 8,0 см. При ультразвуковом исследовании

выявлено объемное увеличение левого яичника преимущественно за счет жидкостного образования.

Сывороточный уровень СА125 – 29 ед/мл. Обследован желудочно-кишечный тракт: проведены фиброгастроскопия и колоноскопия. Патологии не выявлено.

Направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер Уфы (РКОД). В плановом порядке с целью стадирования опухолевого процесса проведена диагностическая лапароскопия, на которой выявлен канцероматоз брюшины с поражением 60%, геморрагический асцит. Опухолевый процесс верифицирован цитологически: аденокарцинома.

Далее пациентка получила 5 курсов полихимиотерапии по схеме CAP: Циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, Карбоплатин (AUC 5) в/в с интервалом в 21 день. После завершения индукционных курсов полихимиотерапии пациентка взята на интервальную циторедукцию: произведены ампутация матки с придатками, резекция большого сальника.

Объем циторедукции: неполная циторедукция. Были выявлены очаги до 1,0 см по тазовой брюшине. Гистологически опухоль соответствовала сосочковой цистаденокарциноме с умеренной дифференциацией и полиморфизмом канцер-клеток, 3-й степенью лечебного патоморфоза по Лавниковой. После операции проведено 5 курсов химиотерапии паклитакселом в дозе 175/м<sup>2</sup> с интервалом в 21 день.

Проведенное комбинированное лечение позволило пациентке достичь безрецидивной выживаемости с IIIС рака яичников в течение 4,5 лет.

При контрольном исследовании по месту жительства по истечении 4,5 лет у пациентки выявлен рецидив опухоли в малом тазу размерами 34 × 37 × 38 мм по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Отмечался также рост уровня СА125 – 1 185 ед/мл. По данным позитронно-эмиссионной томографии выявлены также метаболически активные очаги по брюшине, в большом сальнике. Было проведено 4 курса противорецидивной химиотерапии препаратами в режиме Циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, Карбоплатин (AUC5) с положительным эффектом в виде снижения уровня СА125 до 35 ед/мл и уменьшения размеров рецидивной опухоли малого таза на 50%.

Через 20 мес. после завершения противорецидивной химиотерапии отмечался рост онкомаркера до 489,6 ед/мл. На МРТ малого таза выявлен канцероматоз: на 3 см ниже пупка слева, по брюшине визуализировались очаги солидной структуры с четкими контурами размерами 27 × 24 × 25 мм.

Было проведено 6 курсов противорецидивной полихимиотерапии по схеме: Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, Карбоплатин (AUC 5) в/в с положительным эффектом.

Через 18 мес. наблюдались рост онкомаркера СА125 до 490,0 ед/мл и прогрессирование заболевания по данным МРТ: в малом тазу над культей шейки матки определялись узловые образования кистозно-солидной структуры с бургистыми контурами, частично сливающиеся между собой, общими размерами справа до 17 × 17 × 22 мм и слева до 15 × 37 × 46 мм.



На данный момент проведено 4 курса противорецидивной химиотерапии Цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> с Гемцитабином 1 000 мг/м<sup>2</sup> с положительным эффектом.

Таким образом, общая выживаемость пациентки за период наблюдения составляет 92 мес., безрецидивная выживаемость 54 мес. Период до развития 1-го рецидива составил 54 мес., 2-го – 20 мес., 3-го – 18 мес.

Несмотря на неполный объем интервальной циторедукции, выполненной после 5 курсов индукционной химиотерапии по схеме CAP, развитие платиночувствительного рецидива, наличие отягощенного семейного анамнеза, высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, можно не проводя тестирование на носительство мутаций заключить, что у пациентки BRCA-ассоциированный рак яичников – т.н. фенотип BRCAness – и назначить PARP-ингибиторы.

Учитывая вышеописанную клиническую картину BRCA-ассоциированного рака яичников, пациентке проведено молекулярное тестирование при помощи аллель-специфической полимерной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor-GeneQ, позволяющем произвести анализ повторяющихся основных известных мутаций в генах-супрессорах BRCA1 и 2, наиболее часто встречающихся в РФ. Материалом исследования послужил образец периферической крови. Была использована диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию таких мутаций, как 5382insC, 4153delA, 300T>C, 2080delA, 617delT в BRCA2. При анализе не было выявлено мутаций в генах BRCA1 и 2.

В России преобладают в основном пять повторяющихся мутаций: с.5266dupC, с.181T>G, с.68\_69delAG, с.4034delA, с.1961delA, которые составляют до 90% всего спектра изменений в гене BRCA1, в связи с чем в используемые генетические тест-системы в первую очередь включены именно эти изменения. Однако в мировой литературе описано более 1 000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, и для многих популяций существуют свои ДНК-диагностические панели, что основано на эффекте основателя – варьировании мутаций в зависимости от принадлежности к определенным этническим и географическим группам.

На основании этого пациентке было проведено таргетное секвенирование образцов периферической крови на секвенаторе нового поколения (NGS) на аппарате IlluminaMiSeq вторым этапом, позволяющем выявить более чем 50 мутаций и полиморфных вариантов генов со средней и низкой пенетрантностью, ответственных за патогенез наследственного рака яичников (таких как ATM, RAD51, BRIP и т.д.).

В результате анализа выявлена герминальная мутация в гене EPCAM (EPCAM/с.С777G(р. F259L)/несинонимичная замена в 7 экзоне гена), характерная для синдрома Линча.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многими авторами отмечено, что критериями постановки генетического диагноза наследственного рака яичников

служат наличие в семье одной родственницы или более одной-двух линий родства, страдающих раком молочной железы, яичников, поджелудочной и предстательных желез, ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение парных органов, первичная множественность новообразований (полинеоплазии) у пробанда и/или у его родственников и специфические опухолевые синдромы. Однако в последние годы существенно расширились показания для тестирования пациентов на предмет наследственного рака яичников в связи с тем, что многие пациентки могут и не отмечать факта отягощенного семейного анамнеза. Это объясняется бессимптомной передачей мутации по мужской линии, а также феноменом неполной пенетрантности генов. Современный подход к диагностике наследственного рака яичников включает пациентов с платиночувствительными рецидивами, с серозной карциномой высокой степени злокачественности, особенно имевшие лечебный патоморфоз 3–4-й степени.

Наличие у пациентки отягощенного семейного анамнеза является показанием для проведения ДНК-диагностического исследования с целью выявления структурных и функциональных изменений генов, вовлеченных в генез наследственного рака яичников.

Описанный клинический случай демонстрирует клиническую картину наследственного рака яичников с фенотипом BRCAness. Однако только клиническая картина наследственного рака яичников (платиночувствительность, отягощенность семейного анамнеза, полинеоплазии) и отрицательный результат ПЦР-анализа не дают основания для назначения ингибиторов PARP без таргетного секвенирования с использованием NGS-технологий. Молекулярно-генетическое тестирование является основным методом исследования для диагностики наследственного рака яичников, а его результаты позволяют персонализировать лечение пациенток с диагнозом «рак яичников».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническую картину, схожую с клинической картиной BRCA-ассоциированного рака яичников, не всегда можно отнести к фенотипу BRCAness.
2. Всем пациентам с подозрением на наследственный рак яичников с целью поиска мутаций должно проводиться молекулярно-генетическое исследование.
3. Изучение особенностей клинического течения и генетических детерминантов рака яичников, ассоциированного с СЛ, поможет практикующим врачам проводить профилактические осмотры по раннему выявлению семейных форм на стадии предрака еще до манифестации онкологического заболевания и своевременного лечения предраковых заболеваний, а также будет иметь большое значение для развития молекулярной диагностики и даст предпосылки для применения таргетной терапии пациенток с данным видом заболевания в будущем.



Поступила / Received 20.03.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2021  
Принята в печать / Accepted 14.04.2021

- Lynch H.T., Shaw M.W., Magnuson C.W., Larsen A.L., Krush A.J. Hereditary Factors in Cancer. Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Arch Intern Med.* 1966;117(2):206–212. doi:10.1001/archinte.1966.03870080050009.
- Lynch H.T., Lynch J.F., Lynch P.M., Attard T. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics, Genetic Counseling, Diagnosis and Management. *Fam Cancer.* 2008;7(1):27–39. doi: 10.1007/s10689-007-9165-5.
- Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY, Number 793. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1366–1367. doi: 10.1097/AOG.0000000000003563.
- Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B., Olschwang S., Eisinger F., Hutter P. Clinical Utility Gene Card for: LYNCH Syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). *Eur J Hum Genet.* 2010;18(9). doi: 10.1038/ejhg.2009.232.
- Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A., Pharaoh P.D., Gayther S.A. Role of Common Genetic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility and Outcome: Progress to Date from the Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC). *J Intern Med.* 2012;271(4):366–78. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02509.x.
- Sankila R., Aaltonen L.A., Järvinen H.J., Mecklin J.P. Better Survival Rates in Patients with MLH1-Associated Hereditary Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1996;110(3):682–687. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608876.
- Varga D., Deniz M., Schwentner L., Wiesmüller L. Ovarian Cancer: in Search of Better Marker Systems Based on DNA Repair Defects. *Int J Mol Sci.* 2013;14(1):640–673. doi: 10.3390/ijms14010640.
- Singh S., Resnick K.E. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J.* 2017;110(4):265–269. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000633.
- Tanakaya K. Current Clinical Topics of Lynch Syndrome. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(9):1013–1019. doi: 10.1007/s10147-018-1282-7.
- Keller L., Werner S., Pantel K. Biology and Clinical Relevance of EpCAM. *Cell Stress.* 2019;3(6):165–180. doi: 10.15698/cst2019.06.188.
- Kempers M.J., Kuiper R.P., Ockeloen C.W., Chappuis P.O., Hutter P., Rahner N. et al. Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in EPCAM Deletion-Positive Lynch Syndrome: A Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):49–55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70265-5.
- Pathak S.J., Mueller J.L., Okamoto K., Das B., Hertecant J., Greenhalgh L. et al. EPCAM Mutation Update: Variants Associated with Congenital Tufting Enteropathy and Lynch Syndrome. *Hum Mutat.* 2019;40(2):142–161. doi: 10.1002/humu.23688.
- Tuttlewska K., Lubinski J., Kurzawski G. Germline Deletions in the EPCAM Gene as a Cause of Lynch Syndrome –Literature Review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013;11(1):9. doi: 10.1186/1897-4287-11-9.

#### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Фаисханова Р.Р.

Написание текста – Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д.

Анализ материала – Сакаева Д.Д.

#### Contribution of authors:

Study concept and design – Raniya R. Faiskhanova

Text development – Raniya R. Faiskhanova

Material analysis – Dina D. Sakaeva

#### Информация об авторах:

**Фаисханова Рания Разяповна**, врач-онколог онкогинекологического отделения, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; rancho111@mail.ru

**Сакаева Дина Дамировна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450054, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; d\_sakaeva@mail.ru

#### Information about the authors:

**Raniya R. Faiskhanova**, Oncologist, Gynecological Oncology Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; rancho111@mail.ru

**Dina D. Sakaeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology Module, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; d\_sakaeva@mail.ru