

Е.Н. Имянитов<sup>1</sup>, М.Л. Филипенко<sup>2</sup>, Т.В. Кекеева<sup>3</sup>, И.А. Демидова<sup>4</sup>

## Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва

Выявление мутаций в генах *BRCA1/2* стало неотъемлемым компонентом современной онкологии. Многие существенные аспекты, связанные с диагностикой наследственных опухолевых синдромов, в частности, принципы отбора пациентов для *BRCA1/2*-тестирования, оптимальный объём молекулярно-генетического анализа, характер медицинских мероприятий в отношении выявленных носителей и т. д. могут вызывать затруднения у практикующих онкологов и являются предметом для дискуссии у специалистов лабораторного профиля. Данная работа является итогом обсуждения различных нюансов *BRCA1/2*-диагностики, в котором участвовали специалисты с многолетним опытом в области генетики рака, и которое проводилось под эгидой Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии.

**Ключевые слова:** наследственный рак, мутации, генетическое тестирование, *BRCA1/2*, лекарственная чувствительность, диагностика, молекулярная онкология

### Введение

Гены *BRCA1* и *BRCA2* были идентифицированы в 1994 г. и 1995 г. соответственно, в рамках исследований синдрома наследственного рака молочной железы и яичника. Белковые продукты этих генов играют важную роль в устранении двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации. *BRCA1* также участвует в регуляции клеточного цикла, транскрипции, ремоделирования хроматина и, возможно, входит в комплекс белков РНК-полимеразы II. Для обоих генов описаны варианты нуклеотидной последовательности, влияющие на нормальную функцию их белковых продуктов [1, 2]. Для обозначения этих вариантов используются термины «наследственные (герминальные) мутации», «патогенные мутации», «клинически значимые мутации» и т. д. Следует прокомментировать,

что в генетике термин «мутация» исторически применялся в двух разных контекстах. В первую очередь мутациями называют приобретённые изменения нуклеотидной последовательности, появившиеся в течение определённого промежутка времени либо спонтанно, либо в результате каких-либо внешних воздействий; например, на протяжении жизни человека в клетках могут возникать соматические мутации, т. е. отличия от унаследованной последовательности ДНК. Совсем другое значение термин «мутация» может иметь в контексте клинической генетики: мутациями принято называть редкие аллельные варианты генов, которые персистируют в популяции и ассоциированы с появлением патологических состояний у их носителей. Недавно был предложен более точный термин — патогенные варианты (ПВ; pathogenic variants) — который применяется по отношению к наследственным вариациям генома, ассоциированным с выраженной предрасположенностью к тем или иным заболеваниям [3].

Присутствие ПВ в генах *BRCA1* или *BRCA2* не отражается на состоянии большинства клеток, формирующих организм человека, так как синтез функциональных белков *BRCA1/2* полностью обеспечивается второй, неповрежденной, копией соответствующего гена. Если хотя бы в одной клетке органа-мишени в результате соматической мутации повреждается или утрачивается оставшийся (нормальный) аллель *BRCA1/2*, то возникает дефицит репарации ДНК. Такая клетка отличается ускоренным накоплением мутаций. Если эти процессы затрагивают онкогены и гены-супрессоры, они могут дать начало опухолевому клону. Основные органы-мишени (молочная железа, яичники) содержат огромное количество клеток, поэтому вероятность того, что хотя бы одна клетка подвергнется злокачественной трансформации на протяжении жизни человека, составляет не менее 40–80%. Дефицит репарации ДНК в трансформированных клетках создаёт очень элегантное терапевтическое окно — подобные опухоли чувствительны

к ДНК-повреждающим агентам — производным платины и митомицину, а также к ингибиторам белка PARP, другого участника системы репарации ДНК [1, 4].

Таким образом, выявление патогенных вариантов генов *BRCA1/2* имеет значение как в контексте медико-генетического консультирования, так и в плане выбора оптимальной терапии *BRCA*-зависимых опухолей.

### Спектр *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы, в первую очередь, с предрасположенностью к раку молочной железы (PMЖ) и раку яичников (РЯ). Существует определенная взаимосвязь между локализацией мутации в гене и вероятностью развития либо PMЖ, либо РЯ, однако эти особенности не учитываются при организации ДНК-тестирования и генетического консультирования [5]. Мутации *BRCA2* также характеризуются увеличенным риском возникновения рака простаты, рака поджелудочной железы и рака грудной (молочной) железы у мужчин. Причастность гена *BRCA1* к формированию предрасположенности к перечисленным трём заболеваниям остаётся недоказанной [6–10]. Имеются отдельные данные о повышенной вероятности возникновения рака желудка у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, однако эти сведения нуждаются в дополнительной валидации [11, 12].

Помимо упомянутых разновидностей рака, у носителей мутаций *BRCA1/2* наблюдается незначительное увеличение риска достаточно широкого спектра опухолей. Однако, те новообразования, которые иногда наблюдаются у *BRCA1/2*-гетерозигот, но при этом не входят в «классический» спектр *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей, зачастую сохраняют присутствие оставшегося аллеля вовлечённого гена и, следовательно, отличаются нормальным функционированием системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Эти нюансы следует учитывать при планировании лекарственной терапии [9, 13].

### Клинические особенности *BRCA1/2*-ассоциированных новообразований

Присутствие герминальных гетерозиготных патогенных вариантов *BRCA1/2* в каждой клетке организма ассоциировано с высокой вероятностью инактивации второго нормального гена хотя бы в одной клетке органа мишени [14, 15]. Это определяет крайне высокий риск заболеваний у носителей мутаций, а также возникновение опухолей в достаточно молодом возрасте. В целом, для наследственных и спорадических раков характер-

на примерно 10–20-летняя разница в отношении среднего возраста возникновения первой опухоли. Большая доля *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей приходится на пациентов моложе 60–65 лет, появление первого новообразования в более пожилом возрасте встречается значительно реже [16]. Высокая индивидуальная вероятность возникновения рака приводит к тому, что в случае успешного излечения одной карциномы у *BRCA1/2*-гетерозигот очень часто наблюдаются другие новообразования. Таким образом, наличие синхронных или метахронных первично-множественных опухолей — вторая характерная черта *BRCA1/2*-ассоциированных карцином. Присутствие инактивированной копии гена *BRCA1* или *BRCA2*, как правило, позволяет дожить до начала репродуктивной активности без каких-либо серьёзных заболеваний, поэтому данные мутации практически беспрепятственно передаются по наследству [14, 15]. В многодетных семьях носительство мутаций *BRCA1/2*, как правило, ассоциировано с большим числом онкологических заболеваний у родственников. Следует понимать, что наличие *BRCA1/2*-гетерозиготности у мужчин сопряжено с относительно небольшим риском возникновения рака по сравнению с женщинами, поэтому в случае передачи мутации по отцовской линии семейный онкологический анамнез может отсутствовать. При анализе родословных желательнее учитывать не только количество и спектр злокачественных новообразований у родственников больного, но и возраст, в котором они возникли. Помимо молодого возраста, наличия первично-множественных опухолей и семейного онкологического анамнеза некоторые *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли характеризуются определёнными морфологическими особенностями. Например, мутации в гене *BRCA1* ассоциированы с трижды-негативным рецепторным статусом PMЖ, а в гене *BRCA2* — с люминальным В подтипом данного заболевания. Для *BRCA1/2*-ассоциированных карцином яичника характерна высокая степень злокачественности, выявляемая при гистологическом исследовании [17, 18].

### Встречаемость *BRCA1/2*-ассоциированных новообразований

Популяционная частота ПВ в генах *BRCA1/2* характеризуется значительными этническими вариациями. Для ряда национальностей продемонстрированы т.н. повторяющиеся ПВ *BRCA1/2* (founder-мутации), отражающие, как правило, популярность близкородственных браков и определённую степень изоляции от других этнических групп.

Встречаемость мутаций в генах *BRCA1/2* у пациенток с PMЖ составляет примерно 2–8%

[19–21]. Разные молекулярные подтипы РМЖ отличаются друг от друга по представленности *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей [1].

В случае пациенток с РЯ этот показатель увеличивается до 15%. При ограничении выборки только серозными или эндометриоидными новообразованиями высокой степени злокачественности вклад ПВ генов *BRCA1/2* может достигать 30% [22, 23].

Герминальные мутации *BRCA1/2* встречаются у менее чем 5% пациентов с карциномами простаты. Наследственные *BRCA*-ассоциированные раки простаты характеризуются низкой степенью дифференцировки, высоким индексом Глисона ( $GS \geq 7$ ) и агрессивным характером течения [24, 25]. Следует принять во внимание тот факт, что опухоли простаты ассоциированы преимущественно с ПВ гена *BRCA2* [26]. Этнические группы, в которых наблюдается низкая популяционная частота патогенных вариантов гена *BRCA2*, могут демонстрировать низкую представленность генетически детерминированных карцином предстательной железы.

Частота носительства ПВ генов *BRCA1/2* среди пациентов с экзокринным раком поджелудочной железы составляет 2–8% [27, 28]. Как и для рака простаты, случаи генетически детерминированных панкреатических карцином приходятся преимущественно на ген *BRCA2* [26, 28].

### Критерии отбора на *BRCA1/2*-диагностику

Поиск ПВ генов *BRCA1/2* длительное время применялся исключительно в рамках профилактической и превентивной медицины, т. е. для выявления индивидуумов, характеризующихся крайне высоким риском возникновения онкологического заболевания. Серия исследований, направленных на изучения спектра лекарственной чувствительности опухолей к цитостатическим препаратам, а также разработка *PARP*-ингибиторов, привели к тому, что *BRCA1/2*-тестирование стало инструментом для выбора лекарственной терапии. Таким образом, эффективное выявление ПВ генов *BRCA1/2* имеет ключевое значение для онкологической практики.

Единственным значимым фактором, ограничивающим *BRCA1/2*-тестирование, является стоимость теста. Например, в 2021 г. затраты на полноценный анализ мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* методом высокопроизводительного секвенирования составили ориентировочно 25–30 тыс. рублей. Если представить ситуацию, в которой анализ *BRCA1/2* выполнялся бы без каких-либо затрат, то такой тест мог бы быть рекомендован к популяционному скринингу. Действительно, популяционная частота ПВ генов *BRCA1/2* составляет ориентировочно 1:300, что

заметно выше аналогичного показателя для уже включённых в программу скрининга орфанных заболеваний [20].

Целесообразность *BRCA1/2*-тестирования определяется комплексом факторов, в частности:

- характеристиками заболевания, пациента и его семейной истории, которые сопряжены с вероятностью обнаружения ПВ в генах *BRCA1/2*;

- уровнем клинической мотивации в отношении целесообразности *BRCA1/2*-исследования (потенциальным влиянием результатов теста на план лечения онкологического пациента или судьбу его родственников);

- персональной ситуацией в отношении оплаты теста (например, возможностью компенсировать затраты из средств системы добровольного медицинского страхования).

В большинстве стран мира принято не подвергать *BRCA1/2*-диагностике несовершеннолетних. Таким образом, реализуется право человека на осознанный отказ от медицинского обследования по каким-либо соображениям личного характера.

Многие специалисты и медицинские страховые компании считают тест обоснованным и абсолютно необходимым, если статистическая вероятность обнаружения мутации составляет как минимум 5–10% [29–31].

Таким образом, целесообразно сформулировать следующие ориентировочные критерии для отбора онкологических пациентов на *BRCA1/2*-тестирование, что позволит значительно увеличить вероятность позитивного теста.

#### Диагноз — РМЖ

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

- возраст начала заболевания — менее 45–50 лет;

- первично-множественный синхронный или метакронный рак: билатеральный РМЖ или сочетание РМЖ с другими *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями;

- хотя бы одна родственница первой степени родства с диагностированным РМЖ или РЯ или как минимум две родственницы второй степени родства, принадлежащих либо отцовской, либо материнской линии, с диагностированным РМЖ или РЯ (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет);

- выявление данного заболевания у пациента мужского пола;

- трижды-негативный рецепторный статус опухоли.

#### Диагноз — РЯ

Серозная или эндометриоидная карцинома высокой степени злокачественности.

#### Диагноз — Рак предстательной железы

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

— возраст начала заболевания — менее 60–65 лет;

— хотя бы один родственник первой степени родства с диагностированным раком предстательной железы, РМЖ, РЯ или раком поджелудочной железы (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет).

*Диагноз — Рак поджелудочной железы*

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

— возраст начала заболевания — менее 60–65 лет;

— хотя бы один родственник первой степени родства с диагностированным раком предстательной железы, РМЖ, РЯ или раком поджелудочной железы (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет).

### Процедура *BRCA1/2*-тестирования

Для выявления герминальных ПВ в генах *BRCA1/2* лучше всего подходит ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови.

Полноценное тестирование должно включать определение нуклеотидной последовательности всех кодирующих областей генов *BRCA1* и *BRCA2*, сплайс-сайтов, а также анализ копийности экзонов. Относительно небольшие изменения нуклеотидной последовательности (микроделеции, микроинсерции, нонсенс-мутации) выявляются секвенированием ДНК. Следует помнить об ограничениях метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) в отношении делеций протяжённостью более 30–40 пар нуклеотидов. Для анализа так называемых крупных генных перестроек (large gene rearrangements, LGRs) требуется использование метода MLPA, специальных разновидностей NGS, цифровой капельной ПЦР или микроматричного анализа.

В отдельных странах, в которых распространены повторяющиеся мутации в генах *BRCA1/2*, популярен предварительный скрининг на наличие этих частых мутаций с использованием быстрого и недорогого метода ПЦР. Следует понимать, что ПЦР-скрининг уместен только для тех этнических групп, у которых показана персистенция тех или иных частых мутаций; использование этно-специфического ПЦР-теста у представителей другой народности является врачебной ошибкой. В частности, в РФ частые патогенные мутации в генах *BRCA1/2* характерны для представителей славянской этнической группы. Врач и пациент должны чётко понимать, что негативный результат ПЦР-теста не несёт никакой полезной информации, так как не позволяет обнаружить другие мутации, которые могут встречаться у значительного количества пациентов.

### Лекарственная чувствительность *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей

В связи с дефектом системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК с помощью гомологичной рекомбинации в *BRCA*-зависимых опухолях, хорошо известной их особенностью является чувствительность к ингибиторам белка *PARP*. Следует принять во внимание, что в отношении этой группы новообразований могут успешно применяться не только таргетные препараты, но и многие хорошо известные цитостатические лекарственные средства. Например, для *BRCA1/2*-мутированных неоплазм убедительно продемонстрирована чувствительность к производным платины. Имеются также достаточно убедительные сведения об относительно высокой эффективности митомицина С, антрациклинов и бифункциональных алкилирующих агентов в отношении наследственных раков, ассоциированных с патогенными аллелями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [4]. Все перечисленные препараты демонстрируют эффективность только в том случае, когда патогенез опухоли действительно предусматривает инактивацию оставшегося нормального гена *BRCA1/2* с формированием дефицита системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК с помощью гомологичной рекомбинации [32]. Несмотря на этот нюанс, тестирование соматических событий, затрагивающих вторую копию гена *BRCA1/2*, в настоящее время не практикуется.

### Тестирование соматических мутаций *BRCA1* и *BRCA2*

Некоторые инструкции по использованию *PARP*-ингибиторов рекомендуют учитывать не только наличие наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, но и присутствие соматических мутаций в этих (и в ряде случаев в некоторых других) генах в опухолевой ткани. Необходимо понимать, что терапия *BRCA1/2*-специфическими препаратами эффективна только в том случае, если в опухоли инактивированы обе копии гена *BRCA1/2*. В условиях реальной клинической практики получение исчерпывающей информации по данному вопросу представляется затруднительным, поэтому в большинстве случаев присутствие хотя бы одной мутации в генах считается достаточным основанием для назначения *BRCA1/2*-специфической терапии. Следует также принимать во внимание, что *BRCA1/2*-ассоциированные наследственные опухоли обладают большей чувствительностью к производным платины и *PARP*-ингибиторам по сравнению с *BRCA1/2*-подобными спорадическими новообразованиями [4].

### Обследование родственников носителей мутаций

Вероятность обнаружения этой же мутации у родственника первой линии носителя дефекта в гене *BRCA1/2* составляет 50%. При выявлении носителя мутации чрезвычайно важно информировать его (её) о проблеме наследственных раков и рекомендовать ДНК-тестирование родителей, совершеннолетних детей, братьев и сестёр. Нужно также учитывать возможность присутствия мутации у кровных родственников родителей носителя мутации. Выявление носительства мутации у здоровых людей требует организации мероприятий по ранней диагностике и профилактике рака.

### Ранняя диагностика рака у носителей мутаций *BRCA1/2*

В отношении здоровых носителей мутаций в генах *BRCA1/2* выполняются мероприятия, направленные на раннее выявление *BRCA1/2*-ассоциированных злокачественных новообразований. Существующие рекомендации указывают возраст, с которого начинаются обследования. Если среди родственников носителя мутации наблюдались случаи рака в более молодом возрасте, чем обозначенный в рекомендациях усреднённый показатель, то делается соответствующая поправка в отношении начала скрининга. Для носителей наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* необходимо организовать консультацию врача-специалиста, который компетентен в вопросах, связанных с наследственными опухолевыми синдромами, и может проинформировать пациента о потенциальных рисках, возможностях ранней диагностики и превентивных мероприятий, необходимости обследования родственников и т. д.

При выявлении мутаций генов *BRCA1/2* у женщин рекомендована консультация врача-генетика, включающая информирование о повышенном риске развития РМЖ, РЯ и рака поджелудочной железы. Клинический осмотр у врача-маммолога желателен выполнять каждые 6–12 мес, начиная с 25 лет. С этого же возраста рекомендуется выполнять маммографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), при этом каждое из перечисленных обследований молочных желёз должно выполняться не реже чем раз в год. В отличие от РМЖ, скрининг РЯ является малоэффективным. Тем не менее, ESMO рекомендует ежегодное выполнение трансвагинального ультразвукового исследования, а также контроль маркера СА125 в периферической крови для женщин в возрасте старше 30 лет. Скрининг рака поджелудочной железы практикуется в отношении *BRCA1/2*-носителей,

достигших 50-летнего возраста. Применяются стандартные методы лучевой диагностики новообразований этого органа, в частности, МРТ и/или ультразвуковое исследование [33–36].

При выявлении мутаций генов *BRCA1/2* у мужчин необходимо проявлять настороженность в отношении опухолей грудной железы, предстательной железы и поджелудочной железы. Рекомендуется осмотр молочных желез врачом-маммологом каждые 12 мес, начиная с 35 лет, а также маммография при наличии гинекомастии ежегодно, начиная с 50 лет. Скрининг рака предстательной железы предусмотрен с 40 лет. Скрининг рака поджелудочной железы проводится одинаково у женщин и у мужчин [34, 35, 37, 38].

### Профилактические процедуры у носителей мутаций *BRCA1/2*

Рекомендации NCCN для снижения риска РМЖ рассматривают профилактическое удаление молочных желез у здоровых носительниц мутаций *BRCA1/2* в объеме билатеральной мастэктомии с постановкой подкожного импланта. Допускается сохранение соска. Принимая во внимание низкую эффективность ранней диагностики РЯ, носительницам мутаций *BRCA1/2* настоятельно рекомендуется билатеральная аднексэктомия, т. е. удаление яичников и маточных труб (эту операцию также называют сальпингофорэктомией или тубоовариэктомией) [39]. Оптимальный возраст для выполнения операции по удалению железистой ткани молочных желёз колеблется в диапазоне 30–40 лет. Проведение аднексэктомии для носительниц мутаций *BRCA1* рекомендуется в возрасте 35–40 лет. В случае присутствия патогенного аллеля в гене *BRCA2* эта процедура может проводиться несколько позже, начиная с возраста 40–45 лет. Следует понимать, что хотя риски РМЖ и РЯ снижаются в очень значительной степени, сохраняется небольшая вероятность возникновения перечисленных заболеваний вследствие персистенции остаточных клеток [33–35, 40].

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M et al. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations // *Front Oncol*. 2020;10:361. doi:10.3389/fonc.2020.00361
2. Royfman R, Whiteley E, Noe O et al. BRCA1/2 signaling and homologous recombination deficiency in breast and

- ovarian cancer // *Future Oncol.* 2021;17(21):2817–2830. doi:10.2217/fo-2021-0072
3. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. doi:10.1038/gim.2015.30
  4. Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* 2021;19(1):36. doi:10.1186/s13053-021-00193-y
  5. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer // *JAMA.* 2015;313(13):1347–61. doi:10.1001/jama.2014.5985
  6. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR et al. Prevalence of germline mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history // *Genet Med.* 2018;20(1):119–127. doi:10.1038/gim.2017.85
  7. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study // *Eur Urol.* 2020;77(1):24–35. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.025
  8. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men with Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1218–1230. doi:10.1001/jama-oncol.2020.2134
  9. Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association with Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity // *JCO Precis Oncol.* 2020;4:442–465. doi:10.1200/po.19.00345
  10. Power R, Leavy C, Nolan C et al. Prevalence of pancreaticobiliary cancers in Irish families with pathogenic BRCA1 and BRCA2 variants // *Fam Cancer.* 2021;20(2):97–101. doi:10.1007/s10689-020-00205-1
  11. Avanesyan AA, Sokolenko AP, Ivantsov AO et al. Gastric Cancer in BRCA1 Germline Mutation Carriers: Results of Endoscopic Screening and Molecular Analysis of Tumor Tissues // *Pathobiology.* 2020;87(6):367–374. doi:10.1159/000511323
  12. Maccaroni E, Giampieri R, Lenci E et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected? // *World J Clin Oncol.* 2021;12(7):565–580. doi:10.5306/wjco.v12.i7.565
  13. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes // *Nature.* 2019;571(7766):576–579. doi:10.1038/s41586-019-1382-1
  14. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? // *Eur J Hum Genet.* 2016;24(Suppl. 1):S3–9. doi:10.1038/ejhg.2016.93
  15. Brown GR, Simon M, Wentling C et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes // *JAAPA.* 2020;33(12):10–16. doi:10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c
  16. Boddicker NJ, Hu C, Weitzel JN et al. Risk of Late-Onset Breast Cancer in Genetically Predisposed Women // *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3430–3440. doi:10.1200/JCO.21.00531
  17. Toss A, Molinaro E, Venturelli M et al. BRCA Detection Rate in an Italian Cohort of Luminal Early-Onset and Triple-Negative Breast Cancer Patients without Family History: When Biology Overcomes Genealogy // *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1252. doi:10.3390/cancers12051252
  18. Artioli G, Giannone G, Valabrega G et al. Characteristics and outcome of BRCA mutated epithelial ovarian cancer patients in Italy: A retrospective multicenter study (MITO 21) // *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):755–761. doi:10.1016/j.ygyno.2021.04.014
  19. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients // *Breast Cancer Res Treat.* 2020;184(1):229–235. doi:10.1007/s10549-020-05827-8
  20. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S et al. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women // *N Engl J Med.* 2021;384(5):428–439. doi:10.1056/NEJMoa1913948
  21. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer // *N Engl J Med.* 2021;384(5):440–451. doi:10.1056/NEJMoa2005936
  22. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654–63. doi:10.1200/JCO.2011.39.8545
  23. Gorodnova T, Sokolenko A, Ni V et al. BRCA1-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy // *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):779–786. doi:10.1136/ijgc-2018-000175
  24. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer // *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):2115–21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2871
  25. Darst BF, Dadaev T, Saunders E et al. Germline Sequencing DNA Repair Genes in 5545 Men with Aggressive and Nonaggressive Prostate Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(5):616–625. doi:10.1093/jnci/djaa132
  26. Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian // *Cancer.* 2015;121(2):269–75. doi:10.1002/cncr.29041
  27. Shindo K, Yu J, Suenaga M et al. Deleterious Germline Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3382–3390. doi:10.1200/JCO.2017.72.3502
  28. Fountzilas E, Eliades A, Koliou GA et al. Clinical Significance of Germline Cancer Predisposing Variants in Unselected Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *Cancers (Basel).* 2021;13(2):198. doi:10.3390/cancers13020198
  29. van den Broek AJ, de Ruiter K, van 't Veer LJ et al. Evaluation of the Dutch BRCA1/2 clinical genetic center referral criteria in an unselected early breast cancer population // *Eur J Hum Genet.* 2015;23(5):588–95. doi:10.1038/ejhg.2014.161
  30. Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history // *BMC Cancer.* 2018;18(1):265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y
  31. Pujol P, Barberis M, Beer P et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing // *Eur J Cancer.* 2021;146:30–47. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.023

32. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers // *Nat Commun.* 2017;8(1):319. doi:10.1038/s41467-017-00388-9
33. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening // *Ann Oncol.* 2016;27(suppl. 5):v103–v110. doi:10.1093/annonc/mdw327
34. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77–102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
35. Collins JM, Isaacs C. Management of breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers who are unaffected with cancer // *Breast J.* 2020;26(8):1520–1527. doi:10.1111/tbj.13970
36. Walker M, Jacobson M, Sobel M. Management of ovarian cancer risk in women with BRCA1/2 pathogenic variants // *CMAJ.* 2019;191(32):E886–E893. doi:10.1503/cmaj.190281
37. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016 // *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):509–19. doi:10.6004/jnccn.2016.0060
38. Dullens B, de Putter R, Lambertini M et al. Cancer Surveillance in Healthy Carriers of Germline Pathogenic Variants in BRCA1/2: A Review of Secondary Prevention Guidelines // *J Oncol.* 2020;2020:9873954. doi:10.1155/2020/9873954
39. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80–7. doi:10.1093/jnci/djn442
40. Ludwig KK, Neuner J, Butler A et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review // *Am J Surg.* 2016;212(4):660–669. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

*E.N. Imyanitov<sup>1</sup>, M.L. Filipenko<sup>2</sup>, T.V. Kekeyeva<sup>3</sup>,  
I.A. Demidova<sup>4</sup>*

**Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> N.P. Botchkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia

The detection of mutations in the BRCA1/2 genes has become an integral component of modern oncology. Many essential aspects related to the diagnosis of hereditary tumor syndromes, e. g., principles of patient selection for BRCA1/2 analysis, minimal requirements for DNA testing procedures, medical interventions applied to mutation carriers, remain the subject of confusion among practicing oncologist and laboratory specialists. This work is the result of a discussion on various nuances of BRCA1/2-diagnostics, which was organized by the Russian Society of molecular geneticists in oncology and oncohematology and specialists with extensive experience in cancer genetics.

**Key words:** hereditary cancer, mutations, genetic testing, BRCA1/2, drug sensitivity, diagnosis, molecular oncology

**Сведения об авторах**

*Имянитов Евгений Наумович*, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, [evgeny@imyanyitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanyitov.spb.ru)

*Филипенко Максим Леонидович*, канд. биол. наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН ИХБФМ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru)

*Кекеева Татьяна Владимировна*, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1, [kekeeva@mail.ru](mailto:kekeeva@mail.ru)

*Демидова Ирина Анатольевна*, канд. мед. наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, строения с 1 по 26, [dema-80@yandex.ru](mailto:dema-80@yandex.ru)

*Imyanitov Evgeniy*, Doct. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 68 Leningradskaya Str., St. Petersburg, 197758, Russia [evgeny@imyanyitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanyitov.spb.ru)

*Filipenko Maxim*, Cand. Biol. Sci., Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacogenomics, ICBFM SB RAS, 8 Ak. Lavrentiev av Str., Novosibirsk, 630090, Russia, [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru)

*Kekeyeva Tatyana*, Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Epigenetics, FSBSI «acad. N.P. Bochkov MGSC» of the Ministry of Education and Science of Russia, 1 Moskvorechye Str., Moscow, 115522, [kekeeva@mail.ru](mailto:kekeeva@mail.ru)

*Demidova Irina*, Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Biology, SBIH Moscow City Oncological Hospital № 62 MHD, Moscow region, Krasnogorsk district, p/o Stepanovskoye, Istra village, house 27, buildings 1 to 26, 143423, Russia, [dema-80@yandex.ru](mailto:dema-80@yandex.ru)