

Генетические особенности пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом

Е.В. Кудрявцева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>, elenavladpopova@yandex.ru

О.Е. Кныш², <https://orcid.org/0009-0003-8070-6336>, knysh_oleg4@bk.ru

В.В. Петкау^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetaku@yandex.ru

Э.Р. Бикбулатова², <https://orcid.org/0009-0009-7426-0052>, kick258@mail.ru

И.Г. Усынин^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0001-1289-4297>

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

⁴ Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Резюме

Введение. 5–10% случаев рака молочной железы (РМЖ) ассоциированы с герминальными мутациями (патогенными генетическими вариантами – PV) в генах предрасположенности. В России рекомендовано определение «8 частых» вариантов генов *BRCA1,2* методом ПЦР, а при отрицательном результате – тестирование с помощью высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Большинство предшествующих исследований PV при РМЖ затрагивали гены *BRCA1,2*, не раскрывая потенциал прочих генов кандидатов.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости и спектр PV в генах-кандидатах у пациенток с диагнозом РМЖ и здоровых женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты NGS-тестирования клеток периферической крови 291 женщины по панели из 26 генов, ассоциированных с РМЖ. Участницы разделены на 2 группы: 1-я – пациентки с РМЖ в анамнезе; 2-я – здоровые женщины с наличием родственниц 1–2-й линии с установленным диагнозом РМЖ или рак яичников.

Результаты. PV в 1-й группе встречались существенно чаще, чем во 2-й (соответственно 21,92 и 8,3%, $p = 0,0012$). Манифестация РМЖ при наличии PV происходила раньше, чем у женщин, у которых значимые генетические варианты выявлены не были ($39,3 \pm 1$ против $44 \pm 0,9$ лет, $p = 0,01$). PV в генах *BRCA1,2* были выявлены соответственно у 14,3% в 1-й группе и у 6,2% во 2-й группе. Наиболее часто выявлялись варианты *BRCA1* c.5266dupC и *BRCA1* c.5251C>T. PV в *BRCA1,2* составили лишь 68,18% от всех PV, подтверждая необходимость анализа и других генов. Также в 1-й группе высокую встречаемость демонстрировали PV *CHEK2* (4,8%) – значительно чаще, чем во 2-й ($p = 0,0076$). *CHEK2* c.1100delC составил 57% среди PV гена *CHEK2*. В 20% случаев выявлялись варианты неопределенного клинического значения – VUS (англ. variants of uncertain significance).

Заключение. NGS позволяет обнаружить широкий спектр значимых генетических вариантов, однако, требует высокой квалификации для корректной интерпретации результатов.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, генетическое тестирование, генетика, секвенирование, NGS, мутации, патогенные генетические варианты, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

Для цитирования: Кудрявцева ЕВ, Кныш ОЕ, Петкау ВВ, Бикбулатова ЭР, Усынин ИГ. Генетические особенности пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом. *Медицинский совет*. 2025;19(21):130–140. <https://doi.org/10.21518/ms2025-525>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic features of breast cancer patients and women with a cancer-prone family history

Elena V. Kudryavtseva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>, elenavladpopova@yandex.ru

Oleg E. Knysh², <https://orcid.org/0009-0003-8070-6336>, knysh_oleg4@bk.ru

Vladislav V. Petkau^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetaku@yandex.ru

Elina R. Bikbulatova², <https://orcid.org/0009-0009-7426-0052>, kick258@mail.ru

Ivan G. Usynin^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0001-1289-4297>

¹ Ural Research Institute of Maternal and Child Health; 1, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. 5–10% of breast cancer (BC) cases are associated with germline pathogenic variants (PVs) in predisposition genes. In Russia, detection of “8 frequent” *BRCA1,2* variants by PCR is recommended, with next generation sequencing (NGS) performed only at a second stage. Most studies on BC PVs have focused on *BRCA1,2*, not exploring other candidate genes.

Aim. Analyze the frequency and spectrum of PVs in candidate genes in patients with BC and healthy women with a family history of cancer.

Materials and methods. Results of NGS testing (26-gene panel) on peripheral blood from 291 women were retrospectively analyzed. Participants were divided into 2 groups: 1 – patients with a history of BC ($n = 146$); 2 – women with 1st/2nd degree relatives diagnosed with BC or ovarian cancer ($n = 145$).

Results. PVs were 2.5 times more frequent in Group 1 (21.2%) vs Group 2 (8.3%), $p = 0,0012$. BC onset with PVs occurred earlier than in women in whom significant genetic variants were not identified (39.3 ± 1 vs $44 \pm 0,9$ years, $p = 0,01$). PV in the *BRCA1,2* genes were detected in 14.3% of group 1 and 6.2% of group 2, respectively. The most frequently detected variants were. *BRCA1,2* PVs were most frequent (14.3% Grp1, 6.2% Grp2); Most common PVs were in *BRCA1*: c.5266dupC, c.4035delA. *BRCA1,2* PVs comprised only 68,18% of all PVs, confirming importance of testing other genes. *CHEK2* PVs were frequent in Group 1 (4.8%), 7 times higher than Group 2 ($p = 0,0076$). *CHEK2*:c.1100delC comprised 57% of these. 20.4% were VUS (variants of uncertain significance), often in non-*BRCA* genes. PVs in Group 2 were 8 times higher than general population rates.

Conclusion. NGS enables detection of a full spectrum of clinically significant variants, requiring high expertise for interpretation.

Keywords: hereditary breast cancer, genetic testing, genetics, sequencing, NGS, mutations, pathogenic genetic variants, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

For citation: Kudryavtseva EV, Knysh OE, Petkau VV, Bikbulatova ER, Usynin IG. Genetic features of breast cancer patients and women with a cancer-prone family history. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):130–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-525>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее часто диагностируемым видом онкологии среди женщин во всем мире: в 2020 г. PMЖ встречался в 1 из 4 случаев выявления злокачественного новообразования (ЗНО), каждая 6-я смерть от рака также приходилась на PMЖ [1]. В России PMЖ также является значимой причиной онкологической заболеваемости (83 тыс. в 2023 г.) и смертности (18,5 тыс. в 2023 г.) женского населения со стабильным ростом показателя заболеваемости и снижением смертности [2].

Вопрос механизмов злокачественной трансформации до сих пор окончательно не раскрыт, однако, роль генетического фактора в онкогенезе очевидна. Помимо соматических мутаций, характерных для опухолевых клеток, значительную роль в онкогенезе PMЖ играют и герминальные патогенные генетические варианты (PV, *англ.* pathogenic variants). Сейчас пристальное внимание стало уделяться персонализированному подходу, основанному на изучении молекулярно-генетических особенностей конкретного пациента. Наличие PV в определенных генах-кандидатах часто определяет биологию и характер течения заболевания, результативность противоопухолевой терапии. Так, с недавнего времени идентификация PV в генах *BRCA1*, *BRCA2* (также в настоящее время активно изучаются *PALB2*, *CHEK2* и т.д.) у пациентки с PMЖ учитывается при выборе в качестве приоритетной терапии именно ингибиторов PARP1 – с одобрения FDA (Food and Drug Administration – США), ввиду повышения чувствительности к препаратам в генетически нестабильных клетках с PV *BRCA1,2* (вследствие увеличения количества разрывов ДНК при дефиците гомологичной рекомбинации) [3].

За последние 25 лет было идентифицировано более 10 генов предрасположенности к PMЖ с высокой пенетрантностью, и этот список постоянно пополняется. Наиболее часто в качестве генов-кандидатов предрасположенности к PMЖ в научном сообществе рассматриваются *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53* – из них гены *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* ассоциируются с наибольшим риском развития [4, 5]. Например, в исследовании, в которое было включено 35 тыс. пациенток с PMЖ и проведен анализ 25 генов, было показано, что 9,3% случаев PMЖ ассоциированы с наличием каких-либо PV, при этом лишь 51,5% PV относились к генам *BRCA1,2* [6].

При наличии диагноза PMЖ и предрасполагающих к генетическому тестированию факторов в РФ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по раку молочной железы 2021 г. Ассоциации онкологов России рекомендовано определение 8 наиболее частых вариантов *BRCA1*, *BRCA2* методом ПЦР. И только на втором этапе (при отрицательном результате ПЦР) пациенток рекомендовано направлять на расширенное исследование генетических вариантов с использованием секвенирования нового поколения (*англ.* next generation sequencing – NGS). NGS является более современным и информативным методом исследования: предполагается, что использование мультигенных панелей для NGS является более эффективным для выявления клинически значимых вариантов в генах предрасположенности к PMЖ [7].

Уже было показано, что для славянского населения РФ и Беларуси характерен определенный спектр часто выявляемых «типичных» PV в генах предрасположенности к PMЖ – так называемые «аллели-основатели»: *BRCA1* c.5266dupC, *BRCA1* c.181T>G, *BRCA1* c.4154delA, *BRCA2* c.658_659delGT, *BRCA2* c.6174delT [8, 9], демонстрирующие встречаемость

до 41% всех PV [9]. При этом большая часть исследований по распространенности PV в России затрагивает исключительно *BRCA1*, *BRCA2*, недостаточно раскрывая потенциал прочих генов-кандидатов.

Цель настоящего исследования – проанализировать частоту встречаемости и спектр PV в генах, ассоциированных с РМЖ, у пациенток с диагнозом РМЖ и здоровых женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом (ООСА) в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование. Включены результаты обследования 291 женщины в возрасте от 18 до 78 лет, которым было проведено исследование панели генов, ассоциированных с РМЖ и другими опухолями женской половой системы методом NGS, в период с 2017 по 2024 г.

NGS производилось на секвенаторе NextSeq500 с использованием технологии Illumina со средним покрытием в кодирующих областях генов и сайтах сплайсинга не менее 80х. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из клеток венозной периферической крови (у исследуемых пациенток в анамнезе отсутствовали злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани и трансплантация красного костного мозга) с использованием набора для выделения ДНК MagNA Pure LC большого объема (Roche, Мангейм, Германия), автоматизированного в системе MagNA Pure LC (Roche) в соответствии с протоколом производителя. В панель были включены следующие 26 генов, в связи с их ассоциацией с развитием ряда злокачественных новообразований (рак молочной железы, яичников, толстой кишки, эндометрия, меланомы, поджелудочной железы, желудка и простаты): *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN1C*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *STK11*, *TP53*, *XRCC2*. Оценку клинической значимости и анализ выявленных генетических вариантов осуществляли с использованием баз данных «ClinVar» («Clinical Variation»), «VarSome», «dbSNP» («The Single Nucleotide Polymorphism database»), «HGMD» («Human Gene Mutation Database»), а также на основании актуальных литературных данных. Были рассмотрены патогенные генетические варианты (pathogenic – PV, likely pathogenic variants – LPV) и варианты неопределенного клинического значения – VUS (англ. variants of uncertain significance).

Участницы исследования были разделены на 2 группы: пациентки с РМЖ в анамнезе (1-я группа) – 146 человек, и женщины без РМЖ, но с онкологически отягощенным семейным анамнезом (2-я группа) – 145 человек. В 1-ю группу были включены все варианты РМЖ (всех подтипов,

локализаций и стадий). Пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями (РМЖ в сочетании с раком яичников) были также включены в группу 1. Во 2-ю группу были включены женщины, не имеющие в анамнезе РМЖ, прошедшие генетическое тестирование с профилактической целью, у которых имелась хотя бы одна родственница 1–2-й линии родства с установленным диагнозом РМЖ или рак яичников (РЯ).

Распространенность обнаруженных генетических вариантов была представлена с помощью описательной статистики. Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi (версия 2.3.28.0)¹. Значимость различий оценивалась с использованием *t*-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением, результаты указаны как среднее значение со стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Предположение о нормальности распределения выборок было принято на основании использования критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные с отвергнутым предположением о нормальности распределения были протестированы с помощью непараметрических альтернатив *t*-теста: U-тест Манна – Уитни и Уилкоксона – результаты указаны как медиана с интерквартильным размахом ($Me (Q1-Q3)$). Категориальные характеристики сравнивались с использованием χ^2 -теста и расчета отношения шансов (odds ratio – OR) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст манифестации РМЖ у всех обследованных пациенток в группе 1 составил $42,7 \pm 0,8$ года. Средний возраст на момент обследования пациенток в группе 1 составил $43,4 \pm 0,74$ года. Возраст на момент обследования пациенток в группе 2 составил $43,7 \pm 0,76$ года. Далее женщины в группе 1 были разделены на подгруппы, исходя из отсутствия (А) / наличия (Б) у них патогенных генетических вариантов: 1А – 114 пациенток, 1Б – 32. Пациентки группы 1А входили в возрастной диапазон 25–68 лет, 1Б – от 22 до 50 лет, средний возраст манифестации РМЖ в группах 1А и 1Б статистически значимо различался ($p = 0,01$), он составил $44 \pm 0,9$ и $39,3 \pm 1$ год соответственно. Структура молекулярно-биологических подтипов РМЖ была описана у 105 участниц настоящего исследования, она представлена в табл. 1.

В рассматриваемых генах PV были выявлены у 44 (15,1%) участниц исследования, у 11 (3,78%) пациенток в искомым генах было отмечено наличие VUS.

Далее нами были построены и проанализированы таблицы сопряжения для анализа значимости различий по частоте

¹ The jamovi project, 2022. Available at: <https://www.jamovi.org>.

● **Таблица 1.** Структура молекулярно-биологических подтипов РМЖ ($n = 105$)

● **Table 1.** The structure of the molecular subtypes of breast cancer ($n = 105$)

Подтип	Люминальный А	Люминальный Б, HER2-	Люминальный Б, HER2+	Нелюминальный HER2+	Тройной негативный
Всего пациенток, абс. (%)	32 (30,5)	28 (26,7)	12 (11,4)	9 (8,6)	24 (22,8)

встречаемости различных генетических вариантов в генах, включенных в панель, в исследуемых группах (табл. 2).

Из табл. 1 следует, что различные варианты в группе 1 определялись существенно чаще. При рассмотрении PV и VUS по отдельности, обнаруживается, что PV существенно чаще (в 2,67 раза, $p = 0,0012$) выявлялись в группе 1, в сравнении с группой 2. Различия в частоте встречаемости VUS между группами, наоборот, оказались статистически незначимы.

Наиболее часто выявлялись патогенные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* – их спектр и процентное соотношение вариантов в пределах гена представлены на рисунке. Среди всех выявленных патогенных вариантов их доля составила 18 (40,91%), 12 (27,27%) и 8 (18,18%) соответственно. В группе 1 распространенность PV *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* составила 8,9, 5,5 и 4,8%.

В табл. 3 приведена подробная структура выявленных патогенных генетических вариантов и их распределение по группам.

Среди 55 выявленных генетических вариантов патогенными оказались 44 (80%), среди них наиболее распространенным типом мутации являлся сдвиг рамки считывания – 27 вариантов (61,3%). Данный тип мутации в 3,5 раза чаще встречался у пациенток с РМЖ ($p = 0,0026$), ассоциирован с более высоким риском развития РМЖ, OR = 3,9 (1,5–10).

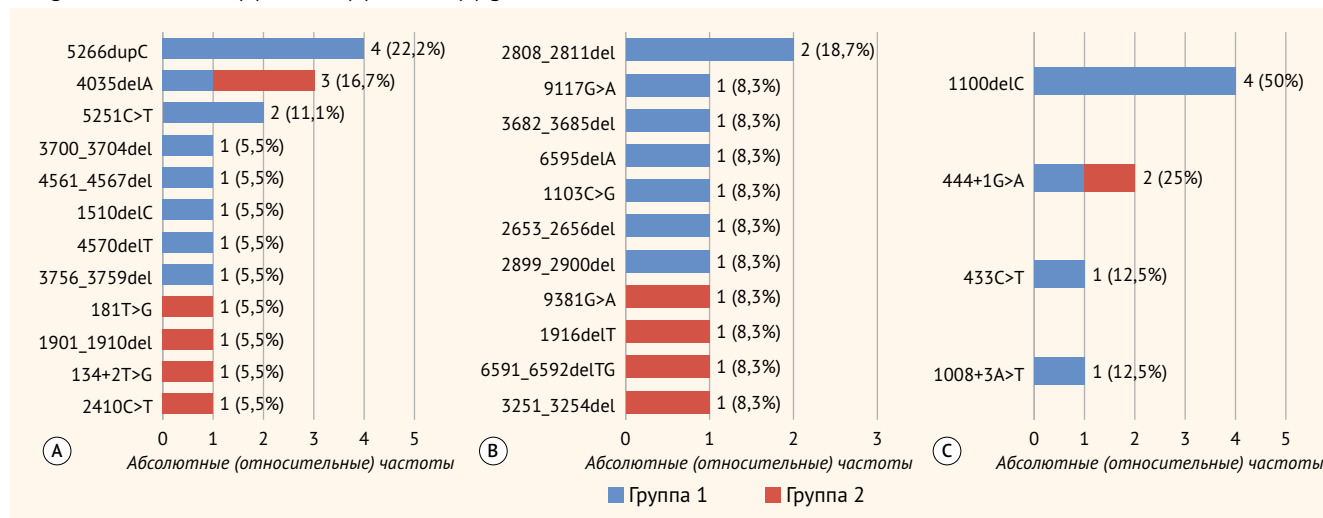
PV в генах *BRCA1* и *CHEK2* существенно чаще ($p = 0,03$ и $p = 0,0076$) встречались в группе 1. Разница по частоте встречаемости PV в гене *BRCA2*, напротив, статистически не значимая ($p = 0,2$).

● **Таблица 2.** Количество выявленных генетических вариантов
● **Table 2.** Total number of identified genetic variants

Генетические варианты	Группа 1 (n = 146)	Группа 2 (n = 145)	p (χ^2)	OR (95%ДИ)
PV (n = 44)	32 (21,92%)	12 (8,3%)	0,0012 (10,5)	2,99 (1,53–6,3)
VUS (n = 11)	7 (4,8%)	4 (2,8%)	0,36 (0,83)	1,78 (0,5–6,2)

● **Рисунок.** PV в генах *BRCA1* (A), *BRCA2* (B) и *CHEK2* (C)

● **Figure.** PV in *BRCA1* (A), *BRCA2* (B), *CHEK2* (C) genes



Также было отмечено 11 VUS (табл. 4). Среди VUS преобладали варианты в гене *BRIP1* (3 VUS; 27,3%). В гене *BRCA1* из 19 вариантов был выявлен всего 1 VUS (5%). В гене *BRCA2* из 14 вариантов было выявлено 2 VUS (14,3%). Наиболее распространенным типом мутации среди VUS оказались миссенс-мутации – 8 вариантов (72,7%).

Ни у одной пациентки не были обнаружены значимые варианты в генах *NTHL1*, *RECQL4*, *XRCC2*, *PALB2*, *BLM*, *EPCAM*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *SMARCA4*, *STK11*.

В рамках настоящего исследования был выявлен лишь один случай совместного развития РМЖ и РЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом ретроспективном когортном сравнительном исследовании была рассмотрена встречаемость и структура патогенных вариантов 26 генов-кандидатов среди женщин двух групп (1 – РМЖ, 2 – ООА). Всем включенным в исследование пациенткам было проведено NGS генов, ассоциированных с РМЖ.

Уже не однократно было показано, что наличие PV значимо ассоциировано с развитием РМЖ [4, 10, 11], причем зачастую в молодом возрасте: 12–25% случаев раннего РМЖ (до 40 лет), по сравнению с 7–10% РМЖ всех возрастов [12]. Мы также показываем значимую разницу по возрасту между пациентками с РМЖ, у которых были выявлены PV, и теми, у кого они не обнаружены (соответственно $39,3 \pm 1$ и $44 \pm 0,9$ лет, $p = 0,01$). Средний возраст манифестации РМЖ у пациенток с PV в нашей выборке оказался ниже возрастной группы с наибольшей выявляемостью РМЖ по России (50–60 лет) [13] и соответствует категории «молодых» женщин (до 40 лет) [14]. Данный факт связан в том числе с особенностями нашей выборки, поскольку генетическое тестирование является наиболее актуальным именно для молодых пациенток, значительную роль в развитии РМЖ у которых играет наследственный анамнез, обуславливая необходимость более широкого и пристального генетического тестирования именно молодых пациенток [12].

● **Таблица 3.** Структура патогенных генетических вариантов в исследуемых группах (всего 44)

● **Table 3.** The structure of pathogenic genetic variants in studied groups (44 in total)

Ген	Группа	Вариант	Абс., %*	Тип PV	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)	p (χ²); OR (ДИ 95%)
BRCA1 (n = 18)	1	5266dupC = 5382insC (Gln1756fs)	4 (9,1%)	fs	РМЖ, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, анемия Фанкони	0,03 (3,85); 3,04 (1,05–8,9)
		5251C>T (Arg1751Ter)	2 (4,5%)	fs		
		4035delA (Glu1346fs)	1 (2,3%)	fs		
		3700_3704del GTAAA = 3819delGTAAA (Val1234fs)	1 (2,3%)	fs		
		4561_4567del AAATGCC (Lys1500His)	1 (2,3%)	fs		
		1510delC (Arg504fs)	1 (2,3%)	fs		
		4570delT (Ser1524fs)	1 (2,3%)	fs		
		3756_3759del GTCT (Ser1253fs)	1 (2,3%)	fs		
		181T>G = 300T>G (Cys61Gly)	1 (2,3%)	ms		
		Bcero	13 (29,5%)			
	2	4035delA (Glu1346)	2 (4,5%)	fs		
		1901_1910del CTAATTGTAC (Pro634fs)	1 (2,3%)	fs		
		134+2T>G	1 (2,3%)	spl		
		2410C>T (Gln804Ter)	1 (2,3%)	ns		
		Bcero	5 (11,4%)			
BRCA2 (n = 12)	1	2808_2811del ACAA (Ala938Profs)	2 (4,5%)	fs	РМЖ, рак яичников, рак поджелудочной желе- зы, рак простаты, глиобластома, медуллоб- ластома, анемия Фанкони, опухоль Вильмса	0,23 (1,42) 2,07 (0,61–7,04)
		9117G>A (Pro3039=)	1 (2,3%)	syn		
		3682_3685del AATG (Asn1228fs)	1 (2,3%)	fs		
		6595delA (Thr2199Leu)	1 (2,3%)	fs		
		1103C>G (Ser368Ter)	1 (2,3%)	ns		
		2653_2656del GACA (Asp885fs)	1 (2,3%)	fs		
		2899_2900delCT (Leu967fs)	1 (2,3%)	mst		
		Bcero	8 (18,2%)			
	2	9381G>A (Trp3127Ter)	1 (2,3%)	ns		
		1916delT (Leu639Cys)	1 (2,3%)	fs		
		6591_6592delTG (Glu2198fs)	1 (2,3%)	fs		

- **Таблица 3 (окончание).** Структура патогенных генетических вариантов в исследуемых группах (всего 44)
 ● **Table 3 (ending).** The structure of pathogenic genetic variants in studied groups (44 in total)

Ген	Группа	Вариант	Абс., %*	Тип PV	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)	p (χ²); OR (ДИ 95%)
BRCA2 (n = 12)	2	3251_3254del GTCA (Ser1084fs)	1 (2,3%)	fs	PMЖ, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, глиобластома, медуллобластома, анемия Фанкони, опухоль Вильмса	0,23 (1,42) 2,07 (0,61–7,04)
		Всего		4 (9,1%)		
CHEK2 (n = 8)	1	1100delC (Thr367fs)	4 (9,1%)	fs	PMЖ, рак простаты, колоректальный рак, остеосаркома	0,0076 (7,12) 7,4 (0,89–60)
		433C>T (Arg145Trp)	1 (2,3%)	ms		
		1008+3A>T	1 (2,3%)	spl		
		444+1G>A	1 (2,3%)	spl		
		Всего		7 (15,9%)		
	2	444+1G>A	1 (2,3%)	spl		
		Всего		1 (2,3%)		
ATM (n = 2)	1	5932G>T (Glu1978Ter)	2 (4,5%)	ns	PMЖ, рак яичников синдром атаксии-телеан- гиэктазии, В-клеточная неходжкинская и мантийноклеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	0,16 (2,0)
RAD51D (n = 1)	2	757C>T (Arg253Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, рак яичников	0,31 (1,01)
BARD1 (n = 1)	2	1690C>T (Gln564Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ	0,31 (1,01)
MLH1 (n = 1)	1	1144C>T (Gln382Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, KPP, синдром Линча, синдром Тюрко синдром Мьюира Торре	0,32 (1,0)
BRIP1 (n = 1)	1	2392C>T (Arg798Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, рак яичников, анемия Фанкони	0,32 (1,0)

Примечание. %* частота встречаемости среди выявленных вариантов; fs – сдвиг рамки считывания (frameshift variant), ms – миссенс (missense variant), spl – сплайс-инговый вариант (splice donor), ns – нонсенс (nonsense variant), syn – синонимичная замена (synonym variant), mst – микросателлит (Microsatellite).

- **Таблица 4.** Структура VUS в исследуемых группах (всего 11)
 ● **Table 4.** The structure of VUS in studied groups (11 in total)

Ген	Группа	VUS	Количество, частота	Тип	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)
BRIP1	1	1198G>T	1 (9,1%)	ms*	См. табл. 3
		3651G>A	1 (9,1%)	ns*	
	Всего	2 (18,2%), встречаемость в группе = 1,37%			
	2	1652C>A	1 (9,1%)	ms	
BRCA2	1	6686A>G	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
		441A>C	1 (9,1%)	ms	
	Всего	2 (18,2%), встречаемость в группе = 1,37%			
PMS2	1	1171G>T	1 (9,1%)	ms	Синдром Линча, синдром Тюрко
CDKN1C	2	692T>C	1 (9,1%)	ms	Синдром Беквита – Видемана, IMAGE-синдром
ATM	2	3827A>C	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
TP53	1	376-2dupA	1 (9,1%)	dup*	РМЖ, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, базально-клеточная карцинома, хориодопапиллома, глиома, остеосаркома, гепатоцеллюлярная карцинома, синдром Ли-Фраумени
RAD51D	2	530A G	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
BRCA1	1	134+6T>G	1 (9,1%)	nc*	См. табл. 3

Примечание. * ms – миссенс (missense variant), dup – дупликация (duplication), ns – нонсенс (nonsense variant), nc – интронный вариант (non-coding).

● **Таблица 5.** Спектр PV и VUS в популяционных группах
 ● **Table 5.** The spectrum of PV and VUS in population groups

PV / VUS	Группа	Популяционная группа			
		Славянская (n = 222)	Кавказская (n = 27)	Тюркская (n = 24)	Еврейская (n = 18)
PV	1	BRCA1: <ul style="list-style-type: none"> • c.5266dup – 4; • c.5251C>T – 2; • c.4035del; • c.1510del; • c.4570del ; • c.181T>G; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.2808_2811del; • c.9117G>A ; • c.6595del; • c.2653_2656del; • c. 2899_2900del; CHEK2: <ul style="list-style-type: none"> • c.1100del – 4; • c. 444+1G>A; • c. 1008+3A>T; ATM c. 5932G>T; BRIP1 c. 2392C>T	BRCA1 c.3756_3759del	BRCA1 c.4561_4567del; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.3682_3685del; • c.1103C>G 	BRCA1 c.3700_3704del; BRCA2 c.2808_2811del; CHEK2 c.433C>T; ATM c.5932G>T MLH1 c.1144C>T
	2	BRCA1 <ul style="list-style-type: none"> • c.4035del – 2; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.9381G>A; • c.1916del; • c.6591_6592del; CHEK2 c.444+1G>A; BARD1 c.1690C>T; RAD51D c.757C>T	BRCA1 c.1901_1910del;	BRCA1 c.134+2T>G; BRCA2 c.3251_3254del	BRCA1 c.2410C>T
VUS	1	BRIP1 c. 3651G>A; BRCA2 c.441A>C; PMS2 c.1171G>T; TP53 c.376-2dupA; BRCA1 c.134+6T>G	BRCA2 c.6686A>G	BRIP1 c.1198G>T	-
	2	CDKN1C c.692T>C; ATM c.3827A>C; RAD51D c.530A>G	BRIP1 c.1652C>A	-	-

PV в группе 1 были выявлены у 32 (21,2%) женщин. Из всех 32 пациенток с РМЖ, у которых методом NGS были обнаружены PV, «частые» варианты *BRCA1*, *BRCA2*, определяемые с помощью метода ПЦР (рекомендованные к тестированию в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения, мутации *BRCA1*, *BRCA2*»), были выявлены у 6/32 (18,75%) женщин (*BRCA1* c.5328insC – у 4, c.181T>G – у 1, 3700_3704del – у 1), при этом «типичная мутация» *BRCA2* c.6174delT не была обнаружена у пациенток в группах 1 и 2. Примечательно, что перечень выявленных вариантов *BRCA2* являлся крайне разнообразным: лишь 1 PV *BRCA2* (c.2808_2811delACAA) был выявлен у 2 пациенток, остальные PV *BRCA2* – по 1. Данные факты могут свидетельствовать о целесообразности тестирования *BRCA2* именно при помощи NGS. Таким образом, «частые» варианты *BRCA1* и *BRCA2*, выявляемые при использовании ПЦР, были определены только у 4,1% обследованных пациенток с РМЖ, демонстрируя чувствительность (встречаемость PV) в 5 раз меньше, по сравнению с использованием NGS. Спектр генетических

вариантов, ассоциированных с РМЖ, выявляемых у пациенток в российской популяции существенно шире, чем набор «стандартных» вариантов, определяемых на ПЦР. Это подкрепляется данными исследования, где при помощи метода ПЦР (набор «Пиротестин *BRCA*-скрин, направленный на выявление 5 PV *BRCA1* и 1 PV *BRCA2*) в выборке из 722 женщин с РМЖ «распространенные» PV *BRCA1*, *BRCA2* встречались лишь у 8,6%, что существенно ниже продемонстрированных нами показателей [15].

В рамках настоящего исследования патогенные варианты *BRCA1* были обнаружены чаще у пациенток с РМЖ, чем *BRCA2* (13 против 8; OR = 3,04 и 2,07 при $p = 0,02$ и $p = 0,23$), что согласуется с опубликованными ранее показателями [16]. Однако различные PV в данных «стандартных» генах *BRCA* составили 30/44 (68,18%) от всех выявленных в рамках настоящего исследования PV. Исходя из этих данных, можно предположить, что генетическое тестирование пациенток, затрагивающее исключительно гены *BRCA1,2* приблизительно в 32% случаев рискует оказаться заведомо ложноотрицательным и не оказать должного влияния на ведение пациентки. Мы полагаем, что при направлении на генетическое тестирование желательно брать в расчет не только варианты

BRCA, но и ряд других генов, обнаружение вариантов в которых может оказаться клинически значимым.

Одним из двух наиболее часто обнаруживаемых PV оказался вариант гена *BRCA1* 5266dupC или 5382insC (9,3% от всех выявленных PV). Вариант 5266dupC *BRCA1* приводит к сдвигу рамки считывания в кодоне 1756, преждевременной остановке синтеза белка и потере функциональности [17]. Данный PV изначально описан как «мутация основателя» в популяции евреев-ашкеназов, однако, затем была подтверждена его широкая распространенность в ряде других популяций (в том числе и в России) и пересмотрено происхождение [17]. В настоящем исследовании 5266dupC был выявлен исключительно среди пациенток с РМЖ с частотой 2,7% (4 из 146). Также в обеих группах выявлялся распространенный в славянской популяции вариант *BRCA1* с.4035delA (4154delA) [9, 18] – идентифицирован только у пациенток из славянской популяции в рамках настоящего исследования, однако, ранее была продемонстрирована его распространенность и у пациенток в других популяциях (кабардинцы, балкарцы, киргизы) [19]. PV *BRCA1* с.5251C>T широко описан в польской популяции [20, 21], также был выявлен в ограниченном количестве исследований в российской популяции [18, 22], нами он выявлен в 2 случаях в славянской популяции. PV *BRCA1* с.1510delC был выявлен у 1 пациентки из славянской популяции, ряд авторов ранее продемонстрировали его распространенность у русских пациенток с более высокой частотой [9, 18]. Исходя из вышеприведенных данных, можно считать указанные варианты подходящими для включения в ПЦР-панели для пациенток из российской популяции.

Ряд вариантов *BRCA1* были определены и у пациенток, относящихся к другим этническим группам: PV с.3756_3759del (кавказская) и с.134+2T>G (тюркская) выявляются во многих популяциях по литературным данным [9, 23]; о популяционной встречаемости вариантов с.1901_1910del (кавказская) и с.2410C>T (еврейская) в настоящее время не представлено информации. PV *BRCA1* с.3700_3704del широко описан, встречаясь во многих странах и популяциях, в том числе и в России [9, 21, 23–25] – нами данный PV был выявлен у пациентки из еврейской этнической группы.

Как было упомянуто ранее, спектр выявленных PV *BRCA2* характеризуется существенной гетерогенностью, варианты встречались во всех популяционных группах, кроме кавказской. При этом для существенной части PV представлено недостаточно литературных данных, позволяющих ассоциировать конкретный вариант с определенной популяционной группой: с.9381G>A (9380G>A) (выявлялся в итальянской популяции [25]), с.3682_3685del (выявлялся в российской популяции [26]), с.6591_6592del (выявлялся в российской популяции [18], в Саудовской Аравии [25]), с.1103C>G, с.3251_3254del, с.2899_2900del. Роль PV *BRCA2* с.2808_2811del (с.2806_2809delAAAC), наоборот, крайне широко описана в литературе, данный вариант выявлялся во многих странах (Турция, Кипр, Иран, Израиль, Италия, Испания, страны Азии) и популяциях, включая славянскую и еврейскую, что соотносится

с результатами настоящего исследования [18, 22, 25]. Вариант с.2808_2811del является перспективным кандидатом на включение в ПЦР-панель ввиду достаточно частой встречаемости и распространенности во многих популяционных группах.

PV в гене *CHEK2* обладали наибольшей после *BRCA1,2* распространенностью – 4,8% среди пациенток с РМЖ, что согласуется с результатами других исследований, демонстрирующих частоту до 6% [27]. При этом распространенность PV *CHEK2* среди пациенток с диагнозом РМЖ была в 7 раз выше, чем у женщин с ООСА, 7 из 8 (87,5%) выявленных в обеих группах PV *CHEK2* были у пациенток группы 1 ($p = 0,0076$, $OR = 7,4$). Данный показатель оказался значительно выше опубликованных ранее показателей сравнения женщин с РМЖ и здоровых женщин ($OR \approx 2$) [28].

Высокую встречаемость среди пациенток с РМЖ (4/146; 2,7%) имел и вариант 1100delC гена *CHEK2* ($n = 4$, 57% PV *CHEK2*), являющийся наиболее изученным и распространенным вариантом данного гена, повышающим риск развития РМЖ до 4,7 раза [29]. Возраст манифестации РМЖ у пациенток-носителей составил 40 (39–40,8) лет, демонстрируя неоднозначность заключений о более поздней манифестации РМЖ при данном PV [30].

Также у 2 пациенток из славянской популяционной группы был обнаружен PV с.444+1G>A (известный как IVS2+1G>A). Данный вариант был показан у пациенток из российской популяции, составив 29% от всех PV *CHEK2*, что соотносится с демонстрируемым нами показателем 25% (2/8). PV с.433C>T, ранее описанный у пациенток с РМЖ из стран Балтии [27], Швейцарии [31] и России [22], был выявлен у 1 пациентки, относящейся к еврейской популяционной группе, в рамках настоящего исследования. Несмотря на то что роль большинства PV и VUS *CHEK2* неоднозначна и активно обсуждается, было доказано, что *CHEK2* с.1100delC и с.444+1G>A представляют существенную клиническую значимость [29], что в совокупности с достаточной частотой встречаемости данных PV у пациенток из РФ подтверждает важность тестирования PV данного гена, в том числе методом ПЦР.

Несмотря на то что *ATM* не продемонстрировал статистически значимую связь с РМЖ, вариант *ATM* с.5932G>T (нонсенс вариант) показал повышенную распространенность у пациенток с РМЖ, составив 4,5% от всех PV (1,37% среди пациенток с РМЖ). В недавнем исследовании на российской популяции также была продемонстрирована ассоциация с.5932G>T с РМЖ (0,6% пациенток с РМЖ) [22].

VUS составили 20% всех выявленных вариантов, которые указывались в заключении. Большая часть VUS (72,7%) выявлялась в генах *PMS2*, *CDKN1C*, *ATM*, *TP53*, *RAD51D*, *BRIP1* – отличных от *BRCA1,2* и, как следствие, менее изученных. Зачастую наличие VUS не оказывает какого-либо влияния на характер течения, тип и клинические проявления РМЖ у конкретной пациентки [32]. Рядом авторов показано, что врачи плохо ориентируются в использовании и интерпретации новых методов исследования (по недавним данным лишь 38,2% врачей были уверены в способности интерпретировать результаты NGS [33]), что ограничивает и искажает информативность генетического

тестирования. Соответственно, вследствие недостаточно широкого освещения тонкостей онкогенетики в среде врачей-онкологов, в том числе о наличии существенных различий в экспрессивности и характере фенотипического проявления PV и VUS в генах, ассоциированных с предрасположенностью к РМЖ, высока вероятность некорректного изменения объема обследования и тактики лечения данных пациенток (как в сторону избыточного, так и недостаточного). Это подтверждается результатами недавнего ретроспективного анализа, показавшего, что 82,1–91,2% случаев VUS переклассифицируется до доброкачественного или вероятно доброкачественного варианта [34]. Также важно упомянуть, что осведомление женщины об обнаруженном VUS без корректного объяснения «вероятной доброкачественности» данного варианта приводит к избыточному стрессу и дополнительным затратам, что может перевесить вероятную пользу от его идентификации [35].

Существенной проблемой многогенных тест-панелей, разработанных с целью «упрощения» решения о перечне необходимых для тестирования генов, является включение множества генов со средней пенетрантностью, а также с низкой пенетрантностью (в используемой нами панели – гены *BLM*, *CDKN1C*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *RAD50*, *RAD51D*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *XRCC2*), для которых пока что представлено мало данных, относительно степени риска рака и рекомендаций по ведению. Ранее было показано, что при тестировании 2984 пациентов со ЗНО по панели из 80 генов PV был обнаружен у 13,3%, высокопенетрантный вариант был обнаружен у 5%, при этом значительная часть вариантов имели среднюю или низкую пенетрантность [36]. При исследовании 291 пациентки по панели из 26 генов варианты в ряде генов также не были обнаружены совсем, причем существенная часть этих генов характеризовалась недостаточной клинической значимостью (*BLM*, *EPCAM*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *RAD50*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *XRCC2*), что ставит под сомнение необходимость их включения в панель. Соответственно, оптимизация списка генов, входящих в состав панели крайне важна с практической и экономической точек зрения. Предпочтительно включать в панель «клинически активные» гены, характеризующиеся достаточным объемом накопленных данных, чтобы не вызывать у врача сложностей с их интерпретацией и изменением тактики ведения пациента. В то же время большинство мультигенных панелей являются крайне дорогостоящими, ограничивая возможность пациентов пройти данное «высококчувствительное» тестирование.

Продemonстрировано, что из 145 женщин 2-й группы PV были выявлены у 12 (8,3%), а VUS – у 4 (2,8%). Определенная с помощью ПЦР распространенность наиболее характерных для русской популяции PV *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* по некоторым данным составляет <1% [37, 38], что минимум в 8 раз меньше приведенных выше показателей встречаемости PV, подтверждая значимость генетического тестирования у пациенток с ООСА. Данные об общепопуляционной распространенности PV в прочих генах-кандидатах ограничены, что затрудняет полноценное сравнение. При этом средний возраст женщин с ООСА из группы 2 ($43,7 \pm 0,8$ года) на момент проведения тестирования был


приближен к среднему возрасту манифестации РМЖ у пациенток 1-й группы ($42,7 \pm 0,8$ года) и был существенно больше возраста манифестации у пациенток группы с РМЖ и выявленным PV – группа 1Б ($39,3 \pm 1$ год). Соответственно, основная часть женщин из группы 2 подвергались риску несвоевременного выявления PV. Наличие ООСА может рассматриваться как индикатор для проведения генетического тестирования в более молодом возрасте (<40 лет), что может способствовать раннему выявлению факторов повышенного риска, своевременному усилению онкологической настороженности и принятию профилактических мер. Таким образом, вопрос использования NGS в качестве метода скрининга и профилактики РМЖ у пациенток с ООСА остается открытым и неоднозначным ввиду описанных ранее ассоциированных проблем.

Ограничения проведенного исследования: распространенность PV была проанализирована на выборке ограниченного объема ($n = 291$). В группу сравнения были включены женщины без РМЖ, но с ООСА, не было группы сравнения, состоящей из полностью здоровых женщин из общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограниченный объем выборки, данное исследование предоставляет информацию о распространенности PV среди пациенток с РМЖ и женщин с отягощенным семейным анамнезом. Встречаемость PV среди пациенток с РМЖ составила 21,2% и была значимо выше по сравнению с женщинами без РМЖ ($OR = 2,5$), подтверждая значимость наследственных факторов в онкогенезе и важность генетического тестирования, особенно у молодых женщин. Примечательно, что лишь 68,18% всех PV были выявлены в «стандартных» генах *BRCA* (а варианты из списка «8 частых мутаций» составили 19,3% от всех PV), что подтверждает необходимость тестирования менее распространенных клинически значимых вариантов и генов именно методом NGS.

Продemonстрированная при тестировании методом NGS встречаемость VUS (20% всех вариантов) в исследуемых генах является большой проблемой ввиду существующих сложностей с их интерпретацией. Важно отметить, что патогенность около 80% VUS снижается до доброкачественной или вероятно доброкачественной, обуславливая необходимость проявления особого внимания к правильности их интерпретации во избежание избыточного медицинского вмешательства и стресса у пациенток.

Мы подчеркиваем преимущества и сложности применения NGS в клинической практике. NGS значительно расширяет спектр выявляемых генетических вариантов по сравнению с традиционным ПЦР, позволяя обнаруживать полный спектр клинически значимых вариантов. Однако использование NGS требует высокой квалификации врачей-онкологов для корректной интерпретации результатов и правильного применения в клинической практике. 

Поступила / Received 11.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2025
Принята в печать / Accepted 07.11.2025

Список литературы / References

- Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):10528. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 256 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, Alhilli Z et al. NCCN guidelines® insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2024: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2023;21(10):1000–1010. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051>.
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440–451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.
- Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, Wahlstrom C et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428–439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>.
- Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721–1730. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>.
- Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(28):12629–12633. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007983107>.
- Sokolov AP, Sokolova TN, Ni VI, Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Aleksakhina SN 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. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
- Kechin A, Boyarskikh U, Barinov A, Tanas A, Kazakova S, Zhevlova A et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;197(2):387–395. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>.
- Семиглазов ВФ, Кривотко ПВ, Семиглазов ВВ, Дашян ГА, Палтуев РМ. *Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы*. М.: Группа Ремедиум; 2017. 247 с. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/RMG_2017_lite.pdf.
- van Marcke C, Collard A, Vikkula M, Duhoux FP. Prevalence of pathogenic variants and variants of unknown significance in patients at high risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of gene-panel data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:138–144. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.009>.
- Francies FZ, Hull R, Khanyile R, Dlamini Z. Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *Am J Cancer Res*. 2020;10(5):1568–1591. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509398/>.
- Грушина ТИ, Орлов ИИ, Жаворонкова ВВ. Коррекция коморбидности как часть предреабилитации больных раком молочной железы. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки*. 2022;1(1):103–107. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(16\).103-107](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(16).103-107).
- Grushina TI, Orlov II, Zhavoronkova VV. Correction of comorbidity as part of the pre-rehabilitation of breast cancer patients. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences*. 2022;1(1):103–107. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(16\).103-107](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(16).103-107).
- Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):497–507. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06003-8>.
- Голотюк МА, Бережной АА, Казанцева НВ, Дорофеев АВ, Шевченко СА, Борзунов ИВ, Рожкова НИ. Клинико-диагностическая характеристика BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):18–25. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221106118>.
- Golotyuk MA, Berezhnoy AA, Kazantseva NV, Dorofeev AV, Shevchenko SA, Borzunov IV, Rozhkova NI. The clinical and diagnostic characteristics of BRCA-associated breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(6):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20221106118>.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Fan I et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694–1706. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj465>.
- de Oliveira Ferreira C, Carneiro VCG, Araujo Mariz C. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 among Brazilian women with ovarian cancer treated in the Public Health System. *BMC Cancer*. 2024;24(1):499. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12246-1>.
- Строганова АМ, Поспехова НИ, Головина ДА, Черепанова ИС, Дранко СЛ, Филиппова МГ. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(6):297–308. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308>.
- Stroganova AM, Pospekhova NI, Golovina DA, Cherepanova IS, Dranko SL, Filippova MG. Review of the results of mass screening for the BRCA1/2 gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(6):297–308. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308>.
- Гервас ПА, Молоков АЮ, Панферова ЕВ, Писарева ЛФ, Чердынцева НВ. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):102–108. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108>.
- Gervas PA, Molokov AYU, Panpheroeva EV, Pisareva LP, Cherdynseva NV. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(2):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108>.
- Feszak S, Feszak IJ, Kluźniak W, Wokolorczyk D, Stempa K, Gliniewicz K et al. BRCA1 and BRCA2 Mutations in Polish Women with Ductal Carcinoma In Situ. *Cancers*. 2025;17(4):613. <https://doi.org/10.3390/cancers17040613>.
- Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokolorczyk D, Kashyap A, Rusak B et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2019;145(12):3311–3320. <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>.
- Shumilova S, Danishevich A, Nikolaev S, Krasnov G, Ikonnikov A, Isaeva D et al. High- and Moderate-Risk Variants Among Breast Cancer Patients and Healthy Donors Enrolled in Multigene Panel Testing in a Population of Central Russia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12640. <https://doi.org/10.3390/ijms252312640>.
- Peng Y, Liao J, He X, Zhou Y, Zhang L, Jia Y, Yang H. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Yunnan Province in southwest China. *Eur J Cancer Prev*. 2025;34(3):231–240. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000931>.
- Kluz T, Jasiewicz A, Marczyk E, Jach R, Jakubowska A, Lubiński J, Narod SA, Gronwald J. Frequency of BRCA1 and BRCA2 causative founder variants in ovarian cancer patients in South-East Poland. *Hered Cancer Clin Pract*. 2018;16:6. <https://doi.org/10.1186/s13053-018-0089-x>.
- Laitman Y, Friebe TM, Yannoukakos D, Fostira F, Konstantopoulou I, Figlioli G et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries. *Hum Mutat*. 2019;40(11):e1–e23. <https://doi.org/10.1002/humu.23842>.
- Rebbeck TR, Friebe TM, Friedmann E, Hamann U, Huo D, Kwong A et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018;39(5):593–620. <https://doi.org/10.1002/humu.23406>.
- Pavlovica K, Irmejs A, Noukas M, Palover M, Kals M, Tonisson N et al. Spectrum and frequency of CHEK2 variants in breast cancer affected and general population in the Baltic states region, initial results and literature review. *Eur J Med Genet*. 2022;65(5):104477. <https://doi.org/10.1016/j.jemg.2022.104477>.
- Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1703–1713. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>.
- Черемохин ДА, Дерябина СС, Бикбулатова ЭР, Кныш ОЕ, Кудрявцева ЕВ. Мутации гена CHEK2 и их роль в канцерогенезе молочной железы. *Женское здоровье и репродукция*. 2025;1(1):27–35. Режим доступа: <https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy>.
- Cheremokhin DA, Deryabina SS, Bikbulatova ER, Knysh OE, Kudryavtseva EV. CHEK2 gene mutations and their role in breast carcinogenesis. *Women's Health and Reproduction*. 2025;1(1):27–35. (In Russ.) Available at: <https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy>.
- Nasedkina TV, Gromyko OE, Emelyanova MA, Ignatova EO, Kazubskaya TP, Portnoi SM et al. Genotyping of BRCA1, BRCA2, and CHEK2 germline mutations in Russian breast cancer patients using diagnostic biochips. *Mol Biol*. 2014;48(2):243–250. <https://doi.org/10.1134/S0026893314020149>.
- Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z et al. Functional analysis identifies damaging CHEK2 missense variants associated with increased cancer risk. *Cancer Res*. 2022;82(4):615–631. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1845>.
- Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Abdel-Razeq R, Abunasser M, Edaily S et al. Rates of Variants of Uncertain Significance Among Patients With Breast Cancer Undergoing Genetic Testing: Regional Perspectives. *Front Oncol*. 2022;12:673094. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.673094>.
- de Moor JS, Gray SW, Mitchell SA, Klabunde CN, Freedman AN. Oncologist confidence in genomic testing and implications for using multimer tumor panel tests in practice. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:620–631. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00338>.
- Esterling L, Wijayatunge R, Brown K, Morris B, Hughes E, Pruss D et al. Impact of a Cancer Gene Variant Reclassification Program Over a 20-Year

- Period. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:944–954. <https://doi.org/10.1200/PJ.20.00020>.
35. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Al-Azzam K, Abu-Fares H, Bani Hani H, Alkyam M et al. Guideline-Based, Multi-Gene Panel Germline Genetic Testing for at-Risk Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer.* 2023;15:1–10. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S394092>.
 36. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):230–237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252>.
 37. Sokolenko AP, Iyevleva AG, Mitushkina NV, Suspitsin EN, Preobrazhenskaya EV, Kuligina ES et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae.* 2010;2(4):31–35. <https://doi.org/10.32607/20758251-2010-2-4-31-35>.
 38. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, Мещеряков АА, Жордания КИ, Грицай АН, и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014;(4):51–56. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>.
 - Bateneva YeI, Filippova MG, Tyulyandina AS, Meshcheryakov AA, Zhordania KI, Gritsai AN et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Opuholi Zenskoj Reproktivnoj Sistemy.* 2014;(4):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Кудрявцева

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау

Написание текста – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Сбор и обработка материала – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Обзор литературы – О.Е. Кныш, Э.Р. Бикбулатова

Анализ материала – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш

Статистическая обработка – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш

Редактирование – Е.В. Кудрявцева, В.В. Петкау

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Kudryavtseva

Study concept and design – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Text development – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Collection and processing of material – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Literature review – Oleg E. Knysh, Elina R. Bikbulatova

Material analysis – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Statistical processing – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Editing – Elena V. Kudryavtseva, Vladislav V. Petkau

Approval of the final version of the article – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Информация об авторах:

Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела сохранения репродуктивной функции, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; elenavladpopova@yandex.ru

Кныш Олег Евгеньевич, студент Института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; knysh_oleg4@bk.ru

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; vpetaku@yandex.ru

Бикбулатова Элина Ринатовна, студент Института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; kick258@mail.ru

Усынин Иван Георгиевич, врач-онколог, Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189; ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Information about the authors:

Elena V. Kudryavtseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive Function Preservation, Ural Research Institute of Maternal and Child Health; 1, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; elenavladpopova@yandex.ru

Oleg E. Knysh, Student at the Institute of Clinical Medicine, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; knysh_oleg4@bk.ru

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetaku@yandex.ru

Elina R. Bikbulatova, Student at the Institute of Clinical Medicine, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; kick258@mail.ru

Ivan G. Usynin, Oncologist, City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Assistant at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia