

## Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-46-59

**Цитирование:** Тихомирова Т. Е., Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Израелян Э. Р., Кекеева Т. В., Ведрова О. В. и соавт. Brca-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтервенционного исследования OVATAR. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 46–59.

## BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОК. АНАЛИЗ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OVATAR

Т. Е. Тихомирова<sup>1</sup>, А. С. Тюляндина<sup>1, 2</sup>, А. А. Румянцев<sup>1</sup>, Э. Р. Израелян<sup>1</sup>, Т. В. Кекеева<sup>3</sup>, О. В. Ведрова<sup>4</sup>, М. Л. Филипенко<sup>5</sup>, Л. Н. Любченко<sup>6</sup>, И. А. Демидова<sup>7</sup>, Е. Н. Имянитов<sup>8</sup>, С. Ю. Андреев<sup>4</sup>, С. В. Хохлова<sup>9</sup>, В. В. Саевец<sup>10</sup>, Г. Б. Стаценко<sup>11</sup>, Л. А. Коломиец<sup>12</sup>, С. А. Ткаченко<sup>13</sup>, И. А. Королева<sup>14</sup>, А. С. Лисянская<sup>15</sup>, О. А. Бакашвили<sup>16</sup>, Л. И. Крикунова<sup>17</sup>, Е. П. Соловьева<sup>18</sup>, Д. М. Пономаренко<sup>19</sup>, Л. Ю. Владимирова<sup>20</sup>, С. Э. Красильников<sup>21</sup>, В. Б. Ширинкин<sup>22</sup>, Д. Д. Сакаева<sup>23</sup>, Е. А. Румянцева<sup>24</sup>, С. А. Емельянов<sup>25</sup>, Д. Л. Строяковский<sup>7</sup>, Е. Г. Новикова<sup>26</sup>, Е. А. Ронина<sup>27</sup>, В. И. Владимиров<sup>28</sup>, О. Ю. Новикова<sup>30</sup>, Л. С. Загуменнова<sup>30</sup>, В. В. Горобцова<sup>31</sup>, Е. В. Черепанова<sup>32</sup>, Е. Н. Пашкова<sup>33</sup>, В. М. Моисеенко<sup>34</sup>, Ф. Г. Иванова<sup>35</sup>, Д. П. Удовица<sup>36</sup>, В. В. Карасева<sup>37</sup>, С. А. Тюляндина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия

<sup>4</sup> АстраЗенека, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

<sup>6</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>7</sup> МГОб №62 ДЗМ, Красноярск, Россия

<sup>8</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>9</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>10</sup> ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

<sup>11</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

<sup>12</sup> НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>13</sup> ГБУ здравоохранения Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер»

<sup>14</sup> Клиника «Реавиз», Самара, Россия

<sup>15</sup> ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>16</sup> ГБУ здравоохранения Тверской области «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия

<sup>17</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>18</sup> ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия

<sup>19</sup> ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

<sup>20</sup> ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>21</sup> ФГБУ «НМИЦ им академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>22</sup> ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

<sup>23</sup> Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа, Россия

<sup>24</sup> ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир, Россия

<sup>25</sup> БУЗ Удмуртской республики «РКОД им. С. Г. Примушко» Минздрава Удмуртской республики, Ижевск, Россия

<sup>26</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>27</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина Минздрава России, Москва, Россия

<sup>28</sup> ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия

<sup>29</sup> КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

<sup>30</sup> ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

<sup>31</sup> ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>32</sup> ГБУЗ Московской области «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия

<sup>33</sup> ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

<sup>34</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>35</sup> ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия

<sup>36</sup> ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия

<sup>37</sup> Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия

**Цель исследования:** Определение доли мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток с серозным и эндометриоидным раком яичников (РЯ), брюшины и маточных труб в России, определение процентного соотношения герминальных и соматических мутаций, выявления спектра мутаций в генах BRCA1/2, определение клинико-морфологических особенностей течения BRCA-ассоциированного РЯ.

**Материалы и методы:** Включались пациентки с впервые выявленным серозным и эндометриоидным РЯ, брюшины и фаллопиевых труб в возрасте от 18 лет. Проведён сбор биологического материала (кровь, опухолевая ткань) с последующим проведением молекулярно-генетического анализа. Методами диагностики мутации в крови являлись аллель специфическая ПЦР, высокоразрешающее плавление (HRM), метод секвенирования по Сэнгеру. При расширенном генетическом тестировании использовались секвенирование нового поколения (NGS) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA). Проведён сбор клинических данных, семейного анамнеза, клинико-морфологических характеристик опухоли.

**Результаты исследования:** в исследование включено 500 пациенток, определение мутаций в генах BRCA1/2 было проведено 496 пациенткам (99,2%). Частота мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток составила 28,4% ( $n = 141/496$ ). Частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,5% ( $n = 117/141$ ), соматических — 4,8% ( $n = 24/141$ ). Частые мутации в российской популяции были определены в 50%. При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ BRCA-ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%,  $n = 118/141$ ), украинских (4,2%,  $n = 6/141$ ) и татарских (3,5%,  $n = 5/141$ ) женщин. Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток ( $n = 62/141$ ) с мутациями в генах BRCA1/2.

**Заключение:** В связи с высокой частотой герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции пациенток рекомендовано проведение расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** рак яичников, мутации в генах BRCA1/2, молекулярно-генетическое тестирование

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее часто выявляемых онкологических заболеваний у женщин и занимает 18-е место среди всех злокачественных заболеваний по всему миру [1]. Несмотря на современные подходы к лечению, за последние 25 лет 5-летняя общая выживаемость для пациенток с впервые диагностированным РЯ увеличилась лишь до 49% [2]. Высокая летальность при данном заболевании в основном связана с поздней диагностикой и асимптоматичным течением [2].

РЯ характеризуется высокой частотой наличия мутаций в генах BRCA1/2, которые выявляются в 25% случаев [3]. Наследственный РЯ, обусловленный наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2, выявляется в 15–18% случаев. Дополнительно 5–7% случаев РЯ связаны с соматическими мутациями в тех же генах [4,5]. Стоит отметить, что риск возникновения РЯ на протяжении жизни при наличии мутации в гене BRCA1 составляет 40–50%, а при наличии мутации BRCA2—20–30% [6].

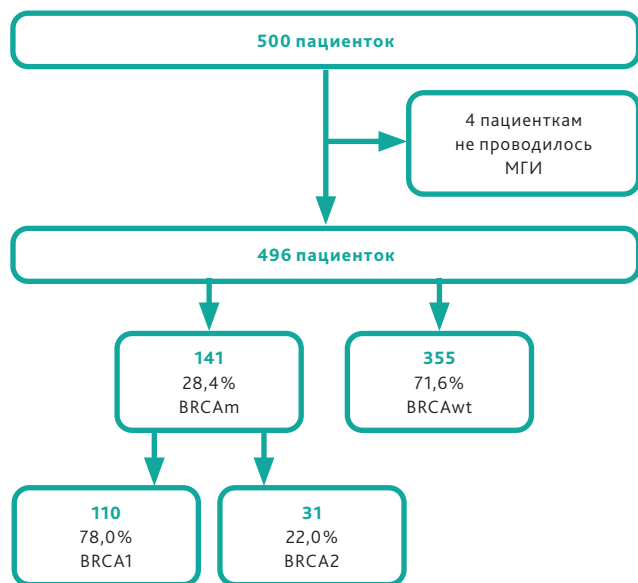
Наиболее значимым фактором риска возникновения наследственного РЯ является отягощённый онкологический семейный анамнез. При наличии родственников первой и второй линии родства, имеющих в анамнезе РЯ, риск развития заболевания увеличивается в 3,6 и 2,9 раза соответственно [7]. Несмотря на то, что наследственный РЯ является давно изученной проблемой, и генетическое тестирование рекомендуется проходить всем женщинам с отягощённым семейным анамнезом, только 30% женщин в странах Европы и Соединённых Штатах Америки (США)

обращаются к генетикам [3]. В Российской Федерации (РФ) статистика по обращению к врачам-генетикам отсутствует, что может свидетельствовать о низкой частоте данного показателя.

Частота носительства BRCA1/2 мутаций в общей популяции составляет 1 случай на 300–800 человек, при этом распространённость различается в зависимости от популяции [8]. Исходя из этого, в практику врачей по всему миру широко вошёл термин «мутации основателя», под которым подразумеваются наиболее часто встречаемые мутации, которые характерны для определённой популяции в различных странах и регионах. В РФ по результатам многочисленных исследований была разработана диагностическая панель для выявления наследственной этиологии заболевания. На сегодняшний день методом ПЦР определяются 8 «горячих точек» — то есть наиболее часто встречаемые мутации в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток. В данную панель входят 7 мутаций в гене BRCA1 (с. 5266dup, с. 4035del, с. 1961del, с. 181T > G, с. 68\_69del, с. 3756\_3760del, с. 3700\_3704del) и 1 мутация в гене BRCA2 (с. 5946del) [9]. С течением времени под воздействием различных факторов «мутации основателя» могут меняться в разных этнических группах, что в свою очередь требует пересмотра панели диагностируемых в популяции генов.

Несмотря на высокую эффективность ПЦР метода, около 50% мутаций не удаётся выявить при первичной диагностике, что связано с выявлением только наиболее часто встречаемых мутаций при помощи данного метода. При отрицательном результате ПЦР исследования следую-





**Схема 1.** Частота мутаций в генах BRCA 1/2 в российской популяции пациенток.

Среди методов расширенного тестирования преобладал метод секвенирования нового поколения (NGS).

Мутации в гене BRCA1 выявлены в 78,0% ( $n = 110/141$ ) случаев, в гене BRCA2 — в 22,0% ( $n = 31/141$ ) случаев.

Количество мутаций в гене BRCA1 при тестировании крови составило 84,5% ( $n = 93/110$ ), при оценке опухолевой ткани — 77,3% ( $n = 85/110$ ), при этом в 61,1% слу-

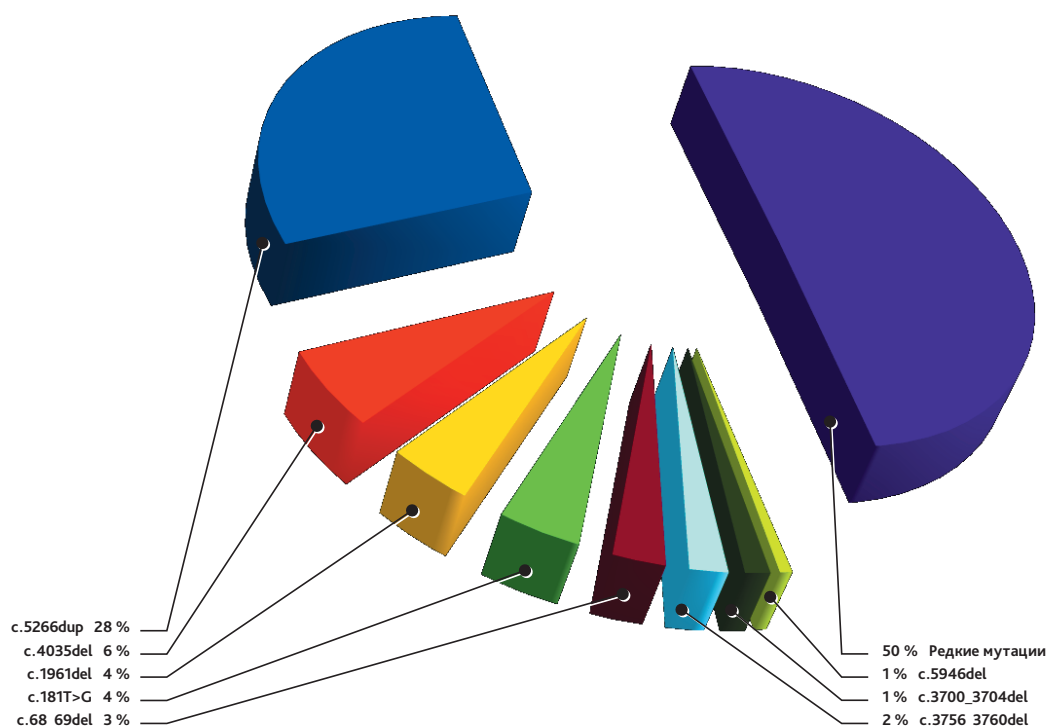
чаев ( $n = 68/110$ ) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 110 (100%) выявленных мутаций в гене BRCA1, 17 мутаций (15,5%) оказались соматическими.

Количество мутаций в гене BRCA2 при тестировании крови составило 48,4% ( $n = 15/31$ ), при оценке опухолевой ткани — 90,3% ( $n = 28/31$ ), при этом в 67,7% случаев ( $n = 21/31$ ) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 31 (100%) выявленных мутаций в гене BRCA2 семь мутаций (22,6%) оказались соматическими.

При анализе образцов крови и опухолевой ткани мутации в генах BRCA1/2 были обнаружены в 83% ( $n = 117/141$ ) и в 80,1% ( $n = 113/141$ ) соответственно, частота мутаций как в крови, так и в ткани составила 63,1% ( $n = 89/141$ ).

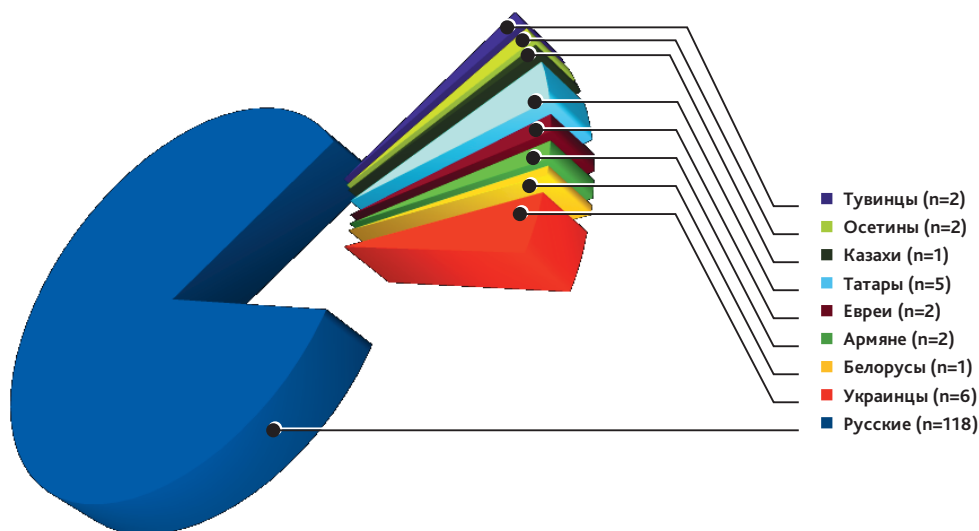
Наиболее частыми мутациями в гене BRCA1 являлись с. 5266dup ( $n = 40/110$ ), с. 4035del ( $n = 7/110$ ), с. 1961del ( $n = 6/110$ ), с. 181T > G ( $n = 6/110$ ), с. 68\_69del ( $n = 4/110$ ), с. 3756\_3760del ( $n = 3/110$ ). В гене BRCA2 самой частой мутацией оказалась с. 5286T > G ( $n = 4/31$ ). Стоит отметить, что мутация с. 5946del (ген BRCA2), входящая в панель 8 «горячих точек», была определена только у одной пациентки. Таким образом, частые мутации в российской популяции были определены в 50% (диаграмма 1).

Медиана возраста пациенток с наличием мутаций в генах BRCA1/2 ( $n = 141$ ) равнялась 53 годам (23–76). При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ оказалось, что BRCA-ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%,  $n = 118/141$ ), украинских (4,2%,  $n = 6/141$ ) и татарских (3,5%,  $n = 5/141$ ) женщин. Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в зависи-



**Диаграмма 1.** Частые и редкие мутации в генах BRCA 1/2 в российской популяции пациенток.

# Собственные исследования

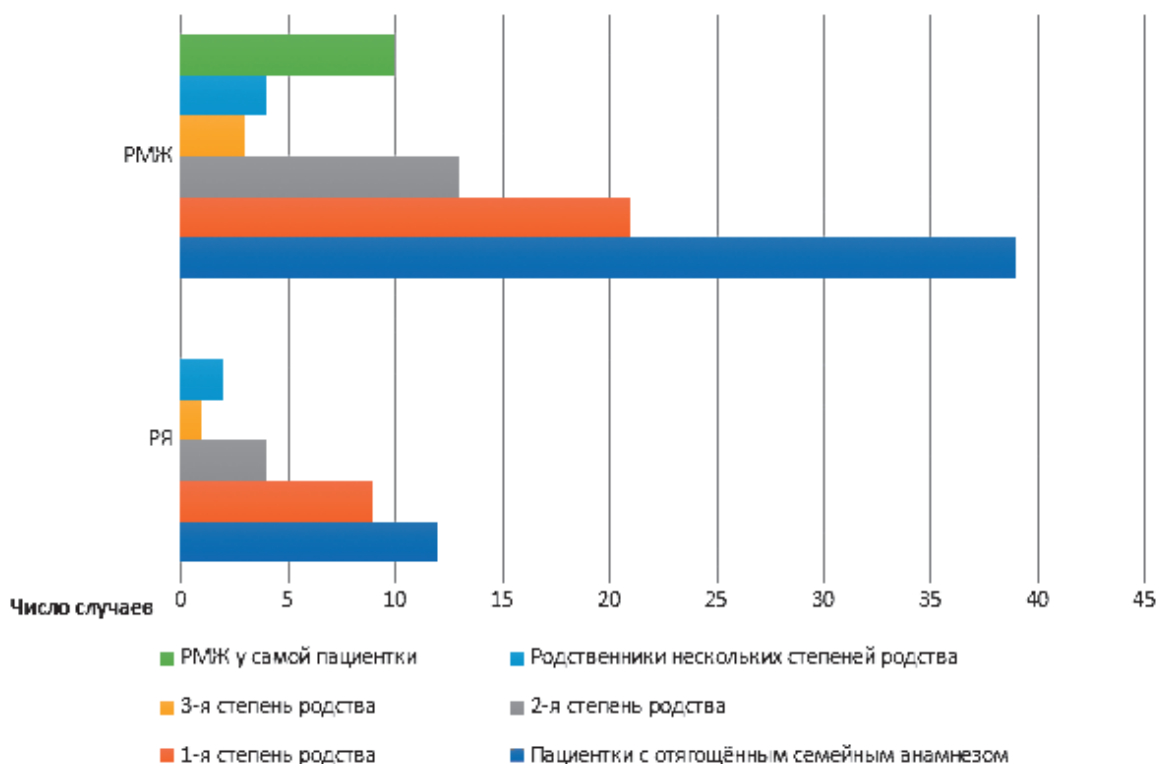


**Диаграмма 2.** Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в России в зависимости от этнической принадлежности.

мости от этнической принадлежности представлена в диаграмме 2. Преобладание русских женщин в данном анализе может быть связано с географической локализацией лечебных центров, принявших участие в исследовании.

Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток ( $n = 62/141$ ) с мутациями в генах BRCA1/2 (диаграмма 3), при этом в популяции пациенток с диким типом мутации ( $n = 355$ ) данный показатель составил 18,9% ( $n = 67/355$ ) ( $p = 0,0001$ ). Рак яичников был

диагностирован у родственников 12 пациенток (19,4%,  $n = 12/62$ ), из них большая часть ( $n = 9/12$ ) имела родственников 1-й степени родства. Рак молочной железы (РМЖ) наблюдался в анамнезе у родственников 62,9% пациенток ( $n = 39/62$ ): 1-я степень родства отмечалась у 21 пациентки, 2-я степень родства — у 13, 3-я степень родства — у 3. Стоит отметить, что РМЖ был диагностирован у 10 пациенток (26%,  $n = 10/39$ ) и являлся частью их личного онкологического анамнеза. У 1 пациентки в роду был



**Диаграмма 3.** Отягощённый онкологический семейный анамнез у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ.



**Таблица 1.** Распределение уровня СА125 в зависимости от стадии заболевания при BRCA-ассоциированном РЯ.

Стадия FIGO	Количество протестированных пациентов (114/141)	Медиана, Ед/мл	Диапазон, Ед/мл
IA	2	47,9	42,2 – 53,6
IB	0	-	-
IC	6	32,05	7 – 215
IIA	3	273	124,5 – 303,8
IIB	6	102,35	13,6 – 561,9
IIC	7	62	30 – 5043
IIIA	5	130	59,4 – 521
IIIB	9	187,6	13,52 – 958
IIIC	63	873	75,4 – 19674
IV	13	1000	369 – 12094

подтверждённый РМЖ по мужской линии (3%,  $n = 1/39$ ). В критерий отягощённого семейного анамнеза также входили такие онкологические заболевания, как рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и меланома, на долю которых выпало 2 случая (3,2%,  $n = 2/62$ ). Также у 9 (14,5%,  $n = 9/62$ ) пациенток в роду было диагностировано более одного из перечисленных заболеваний. Интересным является тот факт, что лишь у 1 пациентки с отягощённым семейным анамнезом близкий кровный родственник имел генетически подтверждённую мутацию в гене BRCA1/2.

Больше половины случаев BRCA-ассоциированного рака яичников выявлено на поздних стадиях: стадия IIIC —

53,3% ( $n = 78/141$ ), стадия IV — 10,6% ( $n = 15/141$ ). В 93,6% случаев ( $n = 132/141$ ) опухоль локализовалась в яичниках, в 6,4% ( $n = 9/141$ ) в маточных трубах. Гистологический тип опухоли был представлен серозной аденокарциномой в 94,3% ( $n = 133/141$ ), эндометриодной аденокарциномой — в 4,3% ( $n = 6/141$ ), смешанной формой в 0,7% ( $n = 1/141$ ), а также недифференцированным типом в 0,7% ( $n = 1/141$ ). Высокая степень злокачественности в опухолевой ткани была обнаружена в 76,6% случаев ( $n = 108/141$ ). Уровень маркера СА125 был определён у 114 пациентки (80,8%) и до начала лечения был повышен в 92,1% случаев ( $n = 105/114$ ), медиана составила 467,8 Ед/мл (7–19674) (табл. 1). Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2 представлена в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции пациенток составила 28,4%, что несколько выше, чем средний показатель в международных исследованиях. Стоит отметить, что около 5% мутаций оказались соматическими. Данный показатель свидетельствует в пользу важности проведения расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

Большая часть мутаций выявлена в гене BRCA1 (78%), что сопоставимо с данными современной литературы. Значительная часть мутаций в гене BRCA1 была выявлена при исследовании образцов крови, что может быть свя-

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2.

Характеристика	wtBRCA1/2 ( $n=355$ )	mBRCA1/2 ( $n=141$ )	P
<b>Семейный анамнез:</b>			
отягощен	67 (18,9%)	62 (44%)	0,0001
не отягощен	274 (77,2%)	70 (49,6%)	0,0001
нет данных	14 (3,9%)	9 (6,4%)	0,2439
<b>Локализация первичной опухоли:</b>			
яичники	344 (97%)	132 (93,6%)	0,1380
маточная труба	11 (3%)	9 (6,4%)	
<b>Стадия FIGO</b>			
I (A, B, C)	71 (20%)	12 (8,5%)	0,0020
II (A, B, C)	56 (15,8%)	20 (14,2%)	0,7824
III (A, B, C)	187 (52,7%)	94 (66,7%)	0,0049
IV	41 (11,5%)	15 (10,6%)	0,8755
<b>Гистологический тип аденокарциномы:</b>			
серозная	301 (84,8%)	133 (94,3%)	0,0038
эндометриодная	43 (12%)	6 (4,3%)	0,0082
смешанная форма	2 (0,6%)	1 (0,7%)	0,8501
недифференцированный тип	7 (2%)	1 (0,7%)	0,3140
карциносаркома	1 (0,3%)	0	0,5281
нет данных	1 (0,3%)	0	0,5281
<b>Степень злокачественности</b>			
высокая	242 (68,2%)	108 (76,6%)	0,0632
низкая	44 (12,4%)	11 (7,8%)	0,1417
нет данных	69 (19,4%)	22 (15,6%)	0,3197

## Собственные исследования

зано с низким качеством опухолевого материала либо его отсутствием на момент диагностики. При изучении методов диагностики мутаций в гене BRCA2, напротив, 90% мутаций были обнаружены в опухолевой ткани. Данные различия могут свидетельствовать в пользу более высокой частоты выявления соматических мутаций именно в гене BRCA2—22% при 15% в гене BRCA1.

При изучении спектра мутаций в половине случаев мутации оказались частыми и входили в панель исследуемых генов методом ПЦР. Интересным представляется тот факт, что мутация с. 5946del в гене BRCA2, входящая в панель 8 «горячих точек», была выявлена только у 1 пациентки, что составило 0,71% от всех мутаций в генах BRCA1/2. В свою очередь, мутация с. 5286T > G в гене BRCA2 была выявлена у 4 пациенток (2,8% от всех выявленных мутаций). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что с течением времени спектр наиболее часто встречаемых в популяции мутаций может меняться. Следствием может стать пересмотр и коррекция диагностических панелей на основании современных данных по распространению мутаций среди населения. Альтернативным решением представляется переход на расширенные методы диагностики, минуя первичное звено диагностики методом ПЦР.

Также важной особенностью данного исследования является высокая частота пациенток, относящихся к этнической принадлежности «русские». Описанное в анализе этническое распределение более вероятно связано с географической локализацией участвующих в исследовании лечебных центров, а также с неравным количеством пациенток в этих центрах. Данные характеристики в особенности влияют на панель выявленных мутаций. Другими словами, описанные мутации в большей степени характерны для русских женщин, у которых панель ПЦР эффективна в 50% случаев.

В исследовании OVATAR большое внимание было уделено сбору семейного анамнеза. Оказалось, что отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток с мутациями в генах BRCA1/2, по сравнению с 18% пациенток с диким типом мутаций. Данный показатель оказался статистически значимым ( $p = 0,0001$ ).

Из полученных данных можно сделать вывод, что отягощённый семейный онкологический анамнез является фактором риска развития РЯ. Кроме того, обращает на себя внимание высокий процент пациенток с отягощённым семейным анамнезом, но с отсутствием мутаций в генах BRCA1/2. Представленные данные могут свидетельствовать в пользу других генетических нарушений, которые могут увеличивать риск развития РЯ, например, нарушение в системе гомологичной рекомбинации.

Несмотря на высокий процент осведомлённости пациенток, а также здоровых носителей мутаций о наличии злокачественных новообразований у членов их семьи, женщины в РФ крайне редко обращаются к врачам-генетикам. Отсутствие популяризации важности генетического тестирования приводит к увеличению случаев заболевания. В связи с трудностями ранней диагностики и отсутствием скрининговых программ знание мутационного статуса может повысить уровень профилактики заболевания и снизить частоту выявления РЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинтервенционное исследование OVATAR позволило на большой выборке пациенток изучить актуальное количество и распределение мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток при РЯ. Получены современные данные о распространённости как герминальных, так и соматических мутаций. Информация о спектре мутаций подтверждает важность применения используемых диагностических моделей, а также направляет практикующих врачей на создание новых алгоритмов диагностики заболевания. Доказанный наследственный фактор риска развития РЯ подтверждает большое значение своевременного генетического тестирования здоровых носителей с целью дальнейшей профилактики заболевания.

В связи с особенностями течения и появлением новых терапевтических методов BRCA-ассоциированный РЯ в настоящее время может быть условно выделен в отдельную подгруппу заболеваний.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Татьяна Е. Тихомирова**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: tikhomirova777@mail.ru

**Александра С. Тюляндина**, д. м. н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

**Алексей А. Румянцев**, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Эдгар Р. Израелян**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Татьяна В. Кекеева**, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, e-mail: kekeeva@mail.ru

**Ольга В. Ведрова**, руководитель терапевтического направления, компания АстраЗенека, Москва, Россия, e-mail: olga.vedrova@astrazeneca.com

**Максим Л. Филипенко**, д. б. н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

**Людмила Н. Любченко**, д. м. н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: clingen@mail.ru

**Ирина А. Демидова**, к. м. н., врач-лабораторный генетик, заведующая молекулярно-биологической лабораторией, ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: dema-80@yandex.ru

**Евгений Н. Имянитов**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, генетик, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия: e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Сергей Ю. Андреев**, директор по лабораторной диагностике, компания АстраЗенека, Москва, Россия: e-mail: Sergey.Andreev@astrazeneca.com

**Светлана В. Хохлова**, д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Валерия В. Саевец**, к. м. н., заведующая отделением онкогинекологии, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lalili2013@mail.ru

**Галина Б. Стаценко**, врач-онколог, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия, e-mail: galina.stacenko.00@mail.ru

**Лариса А. Коломиец**, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, профессор кафедры онкологии, СибГМУ, Томск, Россия e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

**Светлана А. Ткаченко**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной и химиотерапии, ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия, e-mail: sv0959@mail.ru

**Ирина А. Королева**, д. м. н., врач-онколог, клиника Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: korolevaia\_samara@mail.ru

**Алла С. Лисянская**, к. м. н., доцент кафедры онкологии, ФПО ПСПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова, заместитель главного врача по онкологии, ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru

**Оксана А. Бакашвили**, врач-онколог, ГБУЗ «Тверской Областной Клинический Онкологический Диспансер», Тверь, Россия, e-mail: Gruc69@mail.ru

**Людмила И. Крикунова**, главный научный сотрудник, врач-онколог, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия, e-mail: krikunova\_Li@mail.ru

**Екатерина П. Соловьева**, к. м. н., ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» Архангельск, Россия, e-mail: solovyeva\_ek@mail.ru

**Дмитрий М. Пономаренко**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия, e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

**Любовь Ю. Владимирова**, д. м. н., профессор, заведующая отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, член правления RUSSCO, член международных онкологических обществ ASCO, ESMO, IASLC, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Сергей Э. Красильников**, д. м. н., профессор, директор института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия, e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru



## Собственные исследования

**Вадим Б. Ширинкин**, врач-онколог, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия, e-mail: orenonco@rambler.ru

**Дина Д. Сакаева**, д. м. н., заместитель главного врача по онкологии, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа, Россия, e-mail: d\_sakaeva@mail.ru

**Елена А. Румянцева**, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир, Россия, e-mail: elenarumyantseva@yandex.ru

**Сергей А. Емельянов**, заведующий химиотерапевтическим отделением, БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко МЗ УР», Ижевск, Россия, e-mail: em1970@yandex.ru

**Даниил Л. Строяковский**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением, ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: sdaniel@mail.ru

**Елена Г. Новикова**, д. м. н., профессор, заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Елена А. Ронина**, к. м. н., врач-онколог, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва, Россия, e-mail: elenascher1@yandex.ru

**Владимир И. Владимиров**, д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром, ГБУЗ Северного Кавказа «Пятигорский онкологический диспансер», Пятигорск, Россия, e-mail: vladvlad@megalog.ru

**Ольга Ю. Новикова**, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, КГБУЗ Краевого клинического центра онкологии, Хабаровск, Россия, e-mail: ulitka70@mail.ru

**Любовь С. Загуменнова**, врач-онколог, ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия, e-mail: zagumennova.l@mail.ru

**Валерия В. Горобцова**, зав. отделением онкогинекологии, ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: v.gorobtsova@mail.ru

**Екатерина В. Черепанова**, врач-онколог, ГБУЗ Московской области «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия, e-mail: kata268@rambler.ru

**Елена Н. Пашкова**, руководитель Центра онкогинекологии, заведующая отделением комплексной терапии придатков, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: en\_pashkova@mail.ru

**Владимир М. Моисеенко**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseenkov@gmail.com

**Феодосия Г. Иванова**, главный внештатный онколог Республики Саха (Якутия), к. м. н., заведующая отделением ОПЛТ, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия, e-mail: feodossiaiv@inbox.ru

**Дмитрий П. Удовица**, врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» МЗ Краснодарского края, Сочи, Россия, e-mail: udovitsa@gmail.com

**Вера В. Карасева**, д. м. н., профессор, исполнительный директор, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия, e-mail: karaseva@russco.org

**Сергей А. Тюляндин**, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-46-59

**For citation:** Tikhomirova T. E., Tyulyandina A. S., Rumyantsev A. A., Israelyan E. R., Kekeeva T. V., Vedrova O. V. et al. BRCA-associated ovarian cancer in the russian patient population. Analysis of the non-interventional study Ovatar. Malignant Tumors, 2023 (vol. 13), # 4, p. 46–59 (In Russ.).

## BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER IN THE RUSSIAN PATIENT POPULATION. ANALYSIS OF THE NON-INTERVENTIONAL STUDY OVATAR

T. E. Tikhomirova<sup>1</sup>, A. S. Tyulyandina<sup>1, 2</sup>, A. A. Rumyantsev<sup>1</sup>, E. R. Israelyan<sup>1</sup>, T. V. Kekeeva<sup>3</sup>, O. V. Vedrova<sup>4</sup>, M. L. Filipenko<sup>5</sup>, L. N. Lyubchenko<sup>6</sup>, I. A. Demidova<sup>7</sup>, E. N. Imyaninov<sup>8</sup>, S. Y. Andreev<sup>4</sup>, S. V. Khokhlova<sup>9</sup>, V. V. Saevets<sup>10</sup>, G. B. Statsenko<sup>11</sup>, L. A. Kolomiets<sup>12</sup>, S. A. Tkachenko<sup>13</sup>, I. A. Koroleva<sup>14</sup>, A. S. Lisyanskaya<sup>15</sup>, O. A. Bakashvili<sup>16</sup>, L. I. Krikunova<sup>17</sup>, E. P. Solovieva<sup>18</sup>, D. M. Ponomarenko<sup>19</sup>, L. Y. Vladimirova<sup>20</sup>, S. E. Krasilnikov<sup>21</sup>, V. B. Shirinkin<sup>22</sup>, D. D. Sakaeva<sup>23</sup>, E. A. Rumyantseva<sup>24</sup>, S. A. Emeliyanov<sup>25</sup>, D. L. Stroyakovskiy<sup>7</sup>, E. G. Novikova<sup>26</sup>, E. A. Ronina<sup>27</sup>, V. I. Vladimirov<sup>28</sup>, O. Y. Novikova<sup>29</sup>, L. S. Zagumennova<sup>30</sup>, V. V. Gorobtsova<sup>31</sup>, E. V. Cherepanova<sup>32</sup>, E. N. Pashkova<sup>33</sup>, V. M. Moiseyenko<sup>34</sup>, F. G. Ivanova<sup>35</sup>, D. P. Udovitsa<sup>36</sup>, V. V. Karaseva<sup>37</sup>, S. A. Tyulyandin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>4</sup> AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

<sup>7</sup> Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow, Russia

<sup>8</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

<sup>9</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova<sup>10</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>11</sup> Budgetary healthcare institution of the Omsk region "Clinical Oncology Dispensary", Omsk, Russia

<sup>12</sup> Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>13</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Kaluga Region "Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary"

<sup>14</sup> Clinic "Reaviz", Samara, Russia

<sup>15</sup> National Medical Research Center named after V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>16</sup> Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia

<sup>17</sup> Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia

<sup>18</sup> Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia

<sup>19</sup> Irkutsk Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia

<sup>20</sup> Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

<sup>21</sup> National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

<sup>22</sup> Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia

<sup>23</sup> Clinical Hospital "Mother and Child", Ufa, Russia

<sup>24</sup> Regional Clinical Oncology Dispensary, Vladimir, Russia

<sup>25</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary named after S. G. Primushko Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

<sup>26</sup> Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>27</sup> Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkina – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>28</sup> Pyatigorsk Interdistrict Oncology Center, Pyatigorsk, Russia

<sup>29</sup> Regional Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia

<sup>30</sup> Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia

<sup>31</sup> Rostov Regional Oncology dispensary, Rostov-on-Don, Russia

<sup>32</sup> Moscow Regional Oncology Dispensary, Balashikha, Russia

<sup>33</sup> Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

<sup>34</sup> St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkova, St. Petersburg, Russia

<sup>35</sup> Yakut Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia

<sup>36</sup> Oncological dispensary No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Sochi, Russia

<sup>37</sup> Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia

## Собственные исследования

**Purpose:** To evaluate the proportion of BRCA1/2 mutations in patients with serous and endometrioid cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum in Russia, to evaluate the percentage of germinal and somatic mutations, to identify the spectrum of mutations in BRCA1/2 genes, to evaluate clinical and morphological features of the BRCA-associated ovarian cancer (OC).

**Patients and methods:** The study enrolled patients of 18 years and older with newly diagnosed serous and endometrioid cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Biological material (blood, tumor tissue) was collected, followed by molecular genetic analysis. The method of mutations detecting in the blood were: allele-specific PCR, high-resolution melting (HRM), Sanger sequencing method. Advanced genetic testing included the use of generation sequencing (NGS) and multiplex amplification of ligated probes (MLPA). The collection of clinical data, family history, clinical and morphological characteristics of the tumor was performed.

**Results:** 500 patients were included in the study, the evaluation of BRCA1/2 mutations was performed in 496 patients (99,2%). The frequency of BRCA1/2 mutations in the Russian patient population was 28,4% (n = 141 / 496). The incidence of germinal mutations was 23,5% (n = 117 / 141), and somatic — 4,8% (n = 24 / 141). Frequent mutations in the Russian population were identified in 50% of cases. When analyzing the ethnicity of patients in the Russian Federation BRCA-associated OC was most common in Russian (83,6%, n = 118 / 141), Ukrainian (4,2%, n = 6 / 141) and Tatar (3,5%, n = 5 / 141) women. A family history of cancer was detected in 44% of patients (n = 62 / 141) with BRCA1/2 mutations.

**Conclusions:** Due to the high frequency of germinal and somatic BRCA1/2 mutations in the Russian patients it is recommended to conduct the advanced testing methods not only in blood samples but also in tumor tissue.

**Key words:** ovarian cancer, BRCA1/2 mutations, molecular genetic testing

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Tatiana E. Tikhomirova**, oncologist, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: tikhomirova777@mail.ru

**Alexandra S. Tyulyandina**, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

**Alexey A. Rumyantsev**, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Edgar R. Israelyan**, oncologist, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Tatiana V. Kekeeva**, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, e-mail: kekeeva@mail.ru

**Olga V. Vedrova**, Head of Therapeutics at AstraZeneca, Moscow, Russia, e-mail: olga.vedrova@astrazeneca.com

**Maksim L. Filipenko**, MD, PhD biol., Chief Researcher, Head of the Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

**Ludmila N. Lubchenko**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia, e-mail: clingen@mail.ru

**Irina A. Demidova**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia, e-mail: dema-80@yandex.ru

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the Scientific Department, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Sergey Yu. Andreev**, Director of Laboratory Diagnostics at AstraZeneca, Moscow, Russia, e-mail: Sergey.Andreev@astrazeneca.com

**Svetlana V. Khokhlova**, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Valeria V. Saevets**, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lalili2013@mail.ru

**Galina B. Statsenko**, oncologist of the Omsk Region Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia, e-mail: galina.statsenko.00@mail.ru

**Larisa A. Kolomiets**, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

**Svetlana A. Tkachenko**, Head of the Department of Antitumor Drugs and Chemotherapy, Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia, e-mail: sv0959@mail.ru

**Irina A. Koroleva**, MD, PhD, DSc, oncologist, Clinic of the Medical University «Reaviz», Samara, Russia, e-mail: korolevaia\_samara@mail.ru

**Alla S. Lisyanskaya**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Faculty of Professional Education, PSPbSMU named after acad. I. P. Pavlova, Deputy Chief Physician for Oncology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Honored Doctor of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, e-mail: lisyanskaya onc@mail.ru

**Oksana A. Bakashvili**, oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia, e-mail: Gruc69@mail.ru

**Lyudmila I. Krikunova**, chief researcher, oncologist, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia, e-mail: krikunova\_Li@mail.ru

**Ekaterina P. Solovyova**, MD, PhD, GBUZ of the Arkhangelsk region «Arkhangelsk Clinical Oncology Center» Arkhangelsk, Russia, e-mail: solovyeva\_ek@mail.ru

**Dmitry M. Ponomarenko**, MD, PhD, Head of Chemotherapy Department No. 1 — Antitumor Drug Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia, e-mail: onomarenkodm@gmail.com

**Lyubov Yu. Vladimirova**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia, member of the board of RUSSCO, member of the international oncological societies ASCO, ESMO, IASLC, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Sergey E. Krasilnikov**, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

**Vadim B. Shirinkin**, oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russia, e-mail: orenonco@rambler.ru

**Dina D. Sakaeva**, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Physician for Oncology, Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russia, e-mail: d\_sakaeva@mail.ru

**Elena A. Romyantseva**, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Vladimir Region Regional Clinical Oncology Center, Vladimir, Russia, e-mail: elenaromyantseva@yandex.ru

**Sergey A. Emelyanov**, Head of the chemotherapy department of the BUZ UR «RKOD n. a. S.G. Primushko MZ UR», Izhevsk, Russia, e-mail: em1970@yandex.ru

**Daniil L. Stroyakovsky**, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia, e-mail: sdaniel@mail.ru

**Elena G. Novikova**, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head of the Department of Tumors of the Reproductive and Urinary Organs, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Elena A. Ronina**, MD, PhD, Oncologist, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, Moscow, Russia, e-mail: elenascher1@yandex.ru

# Собственные исследования

**Vladimir I. Vladimirov**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the daily hospital of the State Budgetary Institution of the North Caucasus «Pyatigorsk Oncology Center» Pyatigorsk, Russia, e-mail: vladvlad@megalog.ru

**Olga Y. Novikova**, MD, Ph. D., Deputy Chief Physician for Drug Therapy of the Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia, e-mail: ulitka70@mail.ru

**Lyubov S. Zagumennova**, oncologist, Perm Regional Oncology Center, Perm, Russia, e-mail: zagumennova.l@mail.ru

**Valeria V. Gorobtsova**, Head of Department of Oncogynecology, State Budgetary Institution of the Rostov Region «On-cological Dispensary» Rostov-on-Don, Russia, e-mail: v.gorobtsova@mail.ru

**Ekaterina V. Cherepanova**, oncologist, Moscow Regional Oncology Center, Balashikha, Russia, e-mail: kata268@rambler.ru

**Elena N. Pashkova**, Head of the Center for Gynecological Oncology, Head of the Department of Complex Therapy of the Appendages, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Gynecological, Yekaterinburg, Russia, e-mail: en\_pashkova@mail.ru

**Vladimir M. Moiseenko**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkova», St. Petersburg, Russia, e-mail: moiseenkov@gmail.com

**Feodosia G. Ivanova**, Chief Oncologist of the Republic of Sakha (Yakutia), MD, Ph. D., Head of the Department of OPLT of the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) «Yakut Republican Oncology Center», Yakutsk, Russia, e-mail: feodossiaiv@inbox.ru

**Dmitry P. Udovitsa**, oncologist, Oncological Dispensary No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Sochi, Russia, e-mail: udovitsa@gmail.com

**Vera V. Karaseva**, MD, PhD, DSc, Professor, Executive Director, Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia, e-mail: karaseva@russco.org

**Sergey A. Tjulandin**, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy № 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory : Cancer Today. [(accessed on 5 June 2022)] ; Available online: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> [Ref list].
2. American Cancer Society Key Statistics for Ovarian Cancer. [(accessed on 5 June 2022)]. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html> [Ref list].
3. Ghose A, Bolina A, Mahajan I, Raza SA, Clarke M, Pal A, et al. Hereditary Ovarian Cancer : Towards a Cost-Effective Prevention Strategy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 23 ; 19 (19) : 12057. doi: 10.3390/ijerph191912057. PMID : 36231355 ; PMCID : PMC9565024.
4. Hinchcliff E.M., Bednar E., Lu K.H., Rauh-Hain J.A. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol. Oncol.* 2019 ; 153 : 184–191. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.024.
5. Kanchi K.L., Johnson K.J., Lu C., McLellan M.D., Leiserson M.D.M., Wendl M.C., et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat. Commun.* 2014 ; 5 : 3156. doi: 10.1038/ncomms4156.
6. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., Maggiorotto F., Piva E., Pivetta E., et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers : Analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience*. 2016 ; 10 : 639. doi: 10.3332/ecancer.2016.639.
7. Hunn J., Rodriguez G.C. Ovarian cancer : Etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012 ; 55 : 3–23. doi:10.1097/GRF.0b013e31824b4611.
8. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May ; 41 : 31–48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017. Epub 2017 Jan 17. PMID : 28254144.
9. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников . – м. : иг РОНЦ, 2014.
10. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, 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. [Erratum appears in *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20 ; 30 (33) : 4180]. *Journal of Clinical Oncology* 2012.30 (21) : 2654–63.



11. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA 2012.307 (4) : 382–90.
12. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Wholegenome characterization of chemoresistant ovarian cancer. Nature 2015.521 (7553) : 489–94.