

О.В. Палійчук  
Л.З. Поліщук

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР, Черкаси, Україна

**Ключові слова:** рак яєчника, рак молочної залози, гени *BRCA1/2*, мутації, спадковий рак, сімейний раковий синдром, сімейна історія раку.

## РАК ЯЄЧНИКА: СІМЕЙНИЙ РАКОВИЙ СИНДРОМ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТЕСТУВАННЯ МУТАЦІЙ У ГЕНАХ *BRCA1* ТА *BRCA2*

У статті проаналізовано дані літератури і результати власних досліджень стосовно раку яєчника (РЯ) як хвороби, що асоційована з мутаціями у генах-супресорах пухлинного росту *BRCA1/2*, і як складової сімейного ракового синдрому. Наведено результати досліджень біологічної функції *BRCA1/2* у нормі, а також ризику розвитку РЯ за наявності мутацій у гермінальних клітинах. У більшості публікацій відзначено кращу виживаність хворих на РЯ з гермінальними мутаціями у генах *BRCA1/2* та вищу чутливість таких пухлин до цитостатичної терапії, що вказує на клінічне значення зазначених мутацій, зокрема, для персоналізованого лікування хворих. Обговорено думку деяких дослідників, які зазначають, що для РЯ характерний «*BRCAness*» синдром з певними клініко-патологічними ознаками. Результати власних досліджень і багатьох клінічних спостережень свідчать, що сімейна та індивідуальна історія РЯ — важливий фактор ризику розвитку РЯ у родині. Доведено, що на аналізі клініко-генеалогічних даних родоводів та виявленні мутацій у генах *BRCA1/2* ґрунтуються принципи онкогенетичного консультування хворих на РЯ, мета якого полягає у виявленні родинного накопичення пухлин, визначенні типу їх спадковості та оцінці прогнозу їх рекурентного розвитку у родичів пробанда. Такий напрям обстеження хворих на РЯ відповідає найбільш актуальним питанням предиктивної та превентивної медицини.

Відомо, що неконтрольований ріст пухлинних клітин (ПК) є результатом акумуляції структурних та функціональних змін певних генів, серед яких щонайперше розрізняють онкогени, які сприяють проліферації, і гени-супресори, до числа яких віднесено, зокрема, гени *BRCA1* і *BRCA2* (*BRCA 1/2*), що інгібують клітинний цикл. Зміни структури останніх внаслідок точкових мутацій призводять до втрати основної функції генів-супресорів як охоронців геному [1–4]. Мутації можуть виникати як у соматичних, так і гермінальних клітинах, проте мутації у генах соматичних клітин не успадковуються, тоді як мутації у гермінальних клітинах можуть спадково передаватися. Така передача збільшує схильність носіїв змінених генів-супресорів до розвитку злоякісної патології; підвищує вірогідність малігнізації клітин під впливом різних факторів (шкідливі чинники довкілля, порушення гормонального чи метаболічного гомеостазу організму) [5–7].

На підставі мультимутаційної моделі канцерогенезу [8] і результатів паралельного вивчення спадкових і спорадичних варіантів ретинобластоми А.Г. Knudson [9] сформулював двоударну модель раку (two-hit hypothesis or multiple-hit hypothesis). У ній передбачається, що для трансформації нормальної клітини у злоякісну необхідні як мінімум дві послідовні мутаційні події. Перша — це поява му-

тацій у генах гермінальної клітини, які передаються згідно з законами спадковості, при цьому кожна з таких мутацій буде визначатися у всіх клітинах нового організму і сприятиме підвищеному ризику виникнення пухлин. Друга подія — це мутація у неушкодженому алелі гена соматичної клітини (втрата гетерозиготності гена) під впливом різних причин, зокрема внаслідок дефектів у репарації ДНК, яка надалі призводить до ще більшого порушення генетичного гомеостазу клітини, відбору мутантного клону (клонів), що спричинить подальшу прогресію ПК: прискорення проліферації, порушення міжклітинної адгезії, появу інвазивних властивостей [10, 11].

Сучасними молекулярно-біологічними, експериментальними та клінічними дослідженнями чітко доведено, що злоякісні пухлини людини є мультифакторною патологією, у схильності до якої мають значення як спадкові чинники, так і фактори зовнішнього середовища. Важливими характеристиками для підтвердження спадкового варіанта хвороби є визначення наявності мутацій у генах-супресорах, ідентифікація генотипів із різними генетичними змінами та доказ їхнього впливу на ризик розвитку злоякісних пухлин. З цією метою використовують сучасні ДНК-технології; доведено, що зміни гетерозиготності у хворих на рак виявляють у ДНК як ПК, так і немалігнізованих клітин, а також у периферич-

ній крові, мокротинні та інших біологічних субстратах. При парних порівняннях нормальної і пухлинної тканин виявляється втрата гетерозиготності, яка відображає порушення процесів репарації ДНК і появу фенотипу мікросателітної нестабільності. Саме ці процеси лежать в основі механізмів малігнізації у гермінальних клітинах [9–11].

Усе викладене повною мірою стосується і раку яєчника (РЯ), який привертає до себе пильну увагу дослідників у зв'язку із загадковим патогенезом, надзвичайним клінічним поліморфізмом, морфологічною/біологічною гетерогенністю, а також найвищими показниками смертності у структурі усіх форм генітального раку [12–15].

РЯ відрізняється від інших пухлин органів статеві системи жінок відсутністю комплексу чітко визначених факторів ризику, хоча вже встановлено роль деяких із них. До таких чинників відносять, зокрема, відсутність вагітностей і пологів та вік хворих (майже 50% РЯ виникає після 55 років). У сім'ях зі спадковою обтяженістю РЯ виникає раніше, ніж у загальній популяції, хоча деякі автори це спростовують [16]. Ризик розвитку РЯ підвищується при тривалому ( $\geq 10$  років) прийомі естрогенів і знижується після їх відміни. Короткотривала терапія естроген-прогестинами не впливає на ризик РЯ, результат аналогічної довготривалої терапії остаточно не визначений [17]. Ризик РЯ та/або раку молочної залози (РМЗ) у жінок з мутаціями у генах *BRCA1/2* після прийому оральних гормональних контрацептивів дорівнює популяційному [18]; у хворих з мутаціями *BRCA2* ризик зростає при палінні [19]. Дієта з великою кількістю м'яса, жирів, індекс маси тіла  $\geq 30$  також належать до факторів ризику РЯ, але останній зменшується при вживанні рослинної їжі та вітамінів Е, групи В, бета-каротину [20].

Надзвичайно важливим фактором ризику розвитку злоякісних пухлин є нестабільність геному, гермінальні мутації у генах *BRCA1/2* та сімейна історія раку (family cancer history) [21, 22]. Гени *BRCA1* та *BRCA2* мають численні біологічні функції. Ген *BRCA1* (Breast Cancer 1 gene) локалізується на довгому плечі хромосоми 17 (17q21) і має 24 кодуєчі екзони. Ген *BRCA2* (Breast Cancer 2 gene) локалізується на довгому плечі хромосоми 13 (13q12.3) і має 27 кодуєчих екзонів. Ці гени належать до охоронців геному, їхні білки задіяні у багатьох сигнальних шляхах, зокрема, беруть участь у репарації пошкоджень ДНК, регуляції клітинного циклу, транскрипції. Протективна функція *BRCA1* полягає також у регуляції активності рецепторів естрогену, у контролі естроген-індукованої проліферації клітин [23]. Велика кількість мутацій, що перевищує 1600 у *BRCA1* та 1800 у *BRCA2*, призводить до порушення багатогранних функцій цих генів, акумуляції в клітині аномальних білків, що загалом лежить в основі малігнізації [24, 25].

Мутації у генах *BRCA1/2* виявляють у пухлинах різної локалізації, у тому числі й РЯ. Привертають

увагу результати комплексного клінічного та генетичного обстеження 649 хворих із патологією яєчника для визначення гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* [26]. У 134 хворих із граничними пухлинами яєчника мутацій не виявлено, тоді як у 515 жінок з інвазивним РЯ ідентифіковано 60 мутацій (39 — у *BRCA1* і 21 — у *BRCA2*) при загальній частоті мутацій 11,7% (індивідуальні коливання кількості мутацій від 9,2 до 14,8%). При цьому у хворих віком до 50 років спадкові форми раку у 83% були зумовлені мутаціями у гені *BRCA1*, а у хворих старшого віку — мутаціями у гені *BRCA2*.

Мутації у гермінальних клітинах призводять до підвищення у 5–20 разів ризику розвитку як РЯ, так і РМЗ [27]. Аналіз 1008 випадків раку показав, що ризик РЯ різний залежно від локалізації мутації (у гені *BRCA1* або *BRCA2*) і становить відповідно 54 і 23% [28]. За наявності мутацій у зазначених генах найбільшим є ризик виникнення РМЗ (40–80%), меншим — РЯ (11–40%), раку передміхурової залози (до 39%), раку підшлункової залози (до 7%), раку грудної залози у чоловіків (1–10%) [29]. Схильності до розвитку раку сприяють мутації як високопенетрантних (*BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*), так і низькопенетрантних генів (*CHEK2*, *ATM*, *BRIPI*, *PALB2*) [27].

Низкою клінічних спостережень встановлено, що мутації у генах-супресорах мають асоціацію з біологічними і клінічними особливостями пухлинних процесів у молочної залозі та яєчнику. Порівняльне дослідження виживаності хворих на РЯ з гермінальними мутаціями (5382insC, 4153delA, 300 T > G) у генах *BRCA1/2* та хворих без таких мутацій [30] показало, що у 13,6% обстежених (пацієнтки з мутаціями) медіана загальної виживаності була більшою, ніж у хворих без мутаційних змін; мутація у гені *BRCA1* знижувала ризик смерті. Аналогічні дані відносно кращої виживаності хворих на інвазивний РЯ з гермінальними мутаціями у генах *BRCA1/2* наводять й інші дослідники, при цьому краща 5-річна виживаність була у хворих із мутаціями у *BRCA2* [31–33]. У хворих на серозний РЯ з мутацією *BRCA2* відзначали більшу чутливість до цитостатичної терапії [33, 34]. Наведене вказує, що статус генів *BRCA 1/2* є надзвичайно важливим біологічним показником, який має велике клінічне значення, зокрема, для розробки персоналізованого лікування хворих [35, 36].

За даними популяційного дослідження методом випадок–контроль, гермінальні мутації у генах *BRCA1/2* представлені точковими мутаціями та делеціями, як виявлено у 16,6% хворих на серозний РЯ [35]. У більшості спадкових форм РЯ спостерігають дефекти гомологічної рекомбінації, геномну нестабільність та гіпермутабельний фенотип, який називають «BRCAness» фенотипом [37]. На думку авторів дослідження [38], уже достатньо даних щодо змін генів *BRCA1/2* у хворих на РЯ, що дозволяє говорити про існування «BRCAness»-syndrome. Підставою

для цього можуть бути такі факти. За наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* злоякісні пухлини яєчника мають певні клініко-патологічні ознаки, а саме: серозний тип РЯ, вищу результативність як першої, так і наступних ліній терапії із застосуванням платиновмісних хіміопрепаратів, а також, як вказувалося вище, кращі показники виживаності хворих. Слід відзначити також зв'язок гермінальних мутацій зі станом гормонального статусу жінок. Зокрема, у морфологічно незмінених тканинах молочних залоз, профілактично видалених у жінок — носіїв гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2*, визначено прояви змін гормонального статусу з переважним порушенням сигналіngu прогестерону [39].

Як уже зазначено, гермінальні мутації можуть передаватися з покоління у покоління, діагностуватися у бабусі, матері, сестер та їхніх дітей. На виявленні таких мутацій і аналізі клініко-генеалогічних даних ґрунтується онкогенетичне консультування хворих, мета якого полягає у виявленні родинного накопичення пухлин, визначення типу їх спадковості та оцінки прогнозу рекурентного розвитку пухлин у родичів пробанда у теперішньому та наступних поколіннях [40–43]. Встановлено, що ризик захворіти на РЯ зростає у родинах, де цю патологію мають родичі першого чи другого ступеня спорідненості. Якщо на рак хворіли члени родини у декількох поколіннях, ризик може сягати 50%. Існує декілька спадкових синдромів виникнення РЯ. Один з них називають сайт-специфічним (site-specific ovarian cancer syndrome — SSOCS). За його наявності у різних поколіннях родичів жіночої статі виникає тільки РЯ. У таких ситуаціях клініко-генеалогічні дані та сімейну історію цієї форми онкологічної патології можна вважати важливим фактором ризику РЯ у родині. У сім'ях, в яких є носії мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*, підвищений ризик розвитку не тільки РЯ, але і РМЗ. Асоціація таких пухлин у родинах є свідченням наявності другого спадкового синдрому — РМЗ/РЯ синдрому (breast/ovarian cancer syndrome — BOCS) [44, 45].

Ще один синдром, який має найбільшу розповсюдженість у онкологічних хворих, — це синдром Лінча, характеристика якого ґрунтується на численних результатах клініко-генеалогічних та молекулярно-генетичних досліджень. Спочатку такий синдром класифікували як ситуацію накопичення у родинах спадкового неполіпозного колоректального раку (hereditary nonpolyposis colorectal cancer — HNPCC). Подальші дослідження виявили у таких родинах пухлини різного генезу. На підставі сучасних клінічних та клініко-генеалогічних досліджень синдром HNPCC розглядають як спадкові умови високого ризику виникнення пухлин багатьох органів людини. Особи з родин з синдромом Лінча мають високий ризик не тільки неполіпозного колоректального раку, але й раку ендометрія, шлунка, яєчника, підшлункової залози, уринарного тракту, нижчий ризик РМЗ та раку передміхурової залози. Через

розвиток пухлин різної локалізації та неоднакового генезу синдром Лінча ще називають сімейним раковим синдромом (family cancer syndrome II). Характерно, що при синдромі Лінча пухлини виникають раніше, ніж у загальній популяції. Наприклад, колоректальний рак при синдромі Лінча розвивається у більш ранньому віці (45 років), ніж у загальній популяції, частіше уражуючи праву половину кишечника [46].

Синдром Лінча, для якого характерний ауто-сомно-домінантний тип спадковості, асоційований з гермінальними мутаціями генів репарації ДНК (mismatch repair (MMR) genes — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM/TACSTD1*), що пов'язані з фенотипом мікросателітної нестабільності (microsatellite instability — MSI). У носіїв з такими змінами ДНК ризик колоректального раку протягом життя коливається від 30 до 70% [47].

Наявність при синдромі Лінча мутацій у генах репарації ДНК і генах-супресорах пухлинного росту *BRCA1/2* стала підставою для вивчення їх клінічного значення. Цікавим у цьому плані є дослідження [48], в якому проведено зіставлення клініко-біологічних особливостей і результатів лікування хворих на спадковий РЯ (близько 10% всіх випадків цієї форми онкологічної патології). Ідентифіковано два основні синдроми з домінантно-ауто-сомно передачею: один із них зумовлений мутаціями у *BRCA1/2*, другий — це синдром Лінча, зумовлений мутаціями генів *MMR*. На підставі багатьох досліджень, що розглянуті вище, можна виділити 3 групи родин, в яких визначається РЯ: I — з накопиченням тільки РЯ (сайт-специфічний або органоспецифічний РЯ), II — з накопиченням РЯ і органів жіночої репродуктивної системи (РЯ, РМЗ, рак ендометрія), III — РЯ та інші пухлини, які характерні для синдрому Лінча.

Актуальність проведення скринінгу родин з агрегацією пухлин та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на рак та їхніх родичів підтверджується численними дослідженнями у багатьох країнах. Встановлено, що гермінальні мутації у генах *BRCA1/2* виявляють у жінок із різних популяцій [49–52], а у родинах із сімейними варіантами раку вони найчастіше асоціюються з РЯ, РМЗ, а також раком інших локалізацій незалежно від статі хворих [53–59]. Показано зв'язок гермінальних мутацій з клінічним перебігом злоякісного процесу. Зокрема, останній більш агресивний у чоловіків — носіїв мутацій, які хворіють на рак передміхурової залози [54, 55]. У жінок — носіїв мутацій зростає ризик розвитку білатерального РМЗ [57]. Водночас продемонстровано, що у хворих на РЯ, рак маткової труби, перитонеальні карциноми наявність гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* є достовірним предиктивним фактором кращої відповіді на платиновмісну хіміотерапію та більшої виживаності хворих [60].

Загалом, комплексний аналіз клініко-генеалогічних та молекулярно-генетичних досліджень свід-

чить про вплив генетичного компонента, зокрема про роль гермінальних мутацій у генах-супресорах *BRCA1/2* у схильності до виникнення спадкових варіантів РЯ. Дані літератури і дослідження, проведені в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, дозволяють розглядати це захворювання як мультифакторне зі значним внеском спадкового компонента. Так, показано, що у 46,6% родоходів хворих на РЯ виявляють злоякісні пухлини різного генезу з їхньою асоціацією за типом синдрому Лінча II та первинно-множинні пухлини (5,2%). Внесок спадкових факторів у загальну схильність до розвитку раку у родинах пробандів становив 66,8%. Значний внесок спадкових факторів у схильність до розвитку РЯ підтверджується підвищенням у родинах хворих на РЯ сегрегаційної частоти злоякісних пухлин яєчника та інших органів жіночої репродуктивної системи, прямою кореляцією між злоякісними пухлинами у батьків і дітей ( $r = 0,705 \pm 0,052$ ), первинно-множинними синхронними і метакронними пухлинами у пробандів [61].

На основі клініко-генеалогічного та генетико-математичного аналізу і розрахунку коефіцієнтів кореляції між близькими родичами пробанда встановлено домінуючу роль генетичних факторів порівняно з чинниками середовища у виникненні раку органів жіночої репродуктивної системи і шлунково-кишкового тракту. Показано, що внесок генетичної детермінанти у розвиток раку всіх органів жіночої репродуктивної системи у жінок Київського регіону становив  $53,2 \pm 5,6\%$ , а схильність до виникнення злоякісних пухлин у родині була значною, про що свідчили високі коефіцієнти кореляції за умови наявності раку в обох батьків ( $r = 0,67 \pm 0,03$ ) [62]. Наведене переконливо свідчить, що ризик виникнення злоякісних пухлин у родині залежить від сімейної історії раку, при цьому ризик підвищується за ситуації, коли на рак хворіли батьки.

Надзвичайно важливою проблемою при онкогенетичному консультуванні онкологічних хворих є визначення рекурентного ризику хвороби у родичів пробанда за клініко-генеалогічними даними та результатами генетичних досліджень. В Україні критерії оцінки ризику РЯ у родичів пробанда, а також групи онкологічного ризику щодо РЯ ще не встановлено. Однак їхня важливість безсумнівна, тому що формування груп ризику — це дієвий підхід до профілактики. На підставі викладених вище результатів молекулярно-генетичних досліджень фактором ризику розвитку РЯ можна вважати гермінальні мутації у генах *BRCA1/2*. Такий висновок підтверджується даними, згідно з якими гермінальні мутації у генах *BRCA1/2* виявлено не тільки у пробандів, але й у 19% родичів I ступеня спорідненості, які також хворіли на РЯ/PM3, та у 6,5% родичів, що не мали онкологічних захворювань [60]. Показано, що ризик виникнення РЯ, PM3, раку шлунка та лімфом збіль-

шується відповідно у 9; 5; 6 та 3 рази серед родичів у родинах з мутаціями у гені *BRCA1* [26]. Як вже зазначено вище, за наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* існує схильність і до розвитку раку підшлункової залози, ризик якого у жінок з такими мутаціями подвоюється порівняно зі здоровими особами [60].

У 2012–2015 рр. нами проведено онкогенетичне консультування 325 хворих на рак органів жіночої репродуктивної системи — осіб слов'янської популяції, які проживають у Черкаському регіоні [63]. Сімейний раковий синдром виявлено у 23,1% хворих на рак тіла матки, у 29,1% — на РЯ, у 40,4% — на PM3. У 53,6% хворих були синхронні первинно-множинні пухлини. Сумісно і за консультативної допомоги кандидата медичних наук З.І. Россохи (ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України») нами оцінено результати молекулярно-генетичного дослідження геномної ДНК периферичної крові у хворих на РЯ ( $n = 23$ ), PM3 ( $n = 21$ ), з первинно-множинними пухлинами ( $n = 46$ ), доброякісною патологією органів жіночої репродуктивної системи ( $n = 65$ ) та у практично здорових жінок без хворих на рак родичів (контроль,  $n = 55$ ).

Результати дослідження показали [64–67], що у хворих, на відміну від групи контролю, виявлені мутації 5382insC у гені *BRCA1* і мутації 6174delT у гені *BRCA2*, тоді як інша мутація 185delAG не детектована ні у пацієнтів із РЯ, ні з PM3. Частота хворих на PM3 з мутаціями була більшою (19,0%), ніж хворих на РЯ (13,0%). Крім того, мутація 5382insC у гені *BRCA1* ідентифікована у 4 (6,2%) хворих із первинно-множинними пухлинами. Слід відзначити, що нами діагностовано мутацію 5382insC у гені *BRCA1* у 2 хворих із доброякісною патологією органів жіночої репродуктивної системи та у їхніх 2 здорових дочок, що є доказом носійства цієї мутації у нащадків. Враховуючи, що гермінальні мутації у генах *BRCA1* та *BRCA2* підвищують ризик розвитку не тільки РЯ і PM3, але й раку інших локалізацій (рак маткової труби, підшлункової залози), пацієток — носіїв мутації 5382insC у гені *BRCA1* включено до групи генетичного ризику розвитку злоякісної патології з моніторингом стану їхнього здоров'я.

На підставі даних літератури і власних досліджень можна сформулювати критерії, які можуть використовуватися для формування груп ризику та ідентифікації спадкових форм РЯ. До них віднесені: 1) наявність 2 і більше родичок I ступеня спорідненості (мати, дочка, сестра), уражених РЯ або РЯ/PM3, або РЯ/PE; 2) частка уражених від загальної кількості членів сім'ї (жінок) у віці 35 років і більше становить 33–50%; 3) наявність у сім'ї осіб, які захворіли на рак у віці 20–49 років; 4) наявність у сім'ї осіб з двохстороннім ураженням яєчника або молочної залози; 5) наявність первинно-множинних пухлин різних анатомічних локалізацій, включаючи рак органів репродуктивної системи. Кожен з цих критеріїв є показанням до обов'язкового проведення кліні-

ко-генеалогічного аналізу родини та молекулярно-генетичного обстеження — тестування на наявність мутацій у генах *BRCA1/2* як у хворих на РЯ, так і їхніх родичів. Зазначене вказує на необхідність і своєчасність впровадження у клінічну практику онкогенетичного консультування, яке в Україні ще не знайшло широкого розповсюдження, хоча такий напрям превентивної медицини з використанням ряду протоколів та моделей практикується в інших країнах світу [68–70]. Згідно з цими протоколами у генетичне обстеження включають усіх хворих на РЯ/ПМЗ незалежно від сімейної історії раку.

Основні етапи онкогенетичного консультування хворих на РЯ та рак інших органів репродуктивної системи жінок такі. Перш за все — це вивчення сімейної історії раку (cancer family history) та визначення кількості хворих на рак різної локалізації у декількох поколіннях родини, зіставлення діагнозів, визначення спадкового компонента. Тестування на мутації *BRCA1* і *BRCA2* є другим необхідним етапом для визначення генетичної складової у хвороби пробанда та членів його родини (жінок та чоловіків), оскільки, як зазначено вище, мутації у генах *BRCA1* і *BRCA2* передаються з покоління у покоління за аутосомно-домінантним типом і можуть передаватися від матері дітям. Такий аналіз є важливим для виявлення схильності родичів пробанда до розвитку злоякісної патології, виникнення якої асоційовано з такими мутаціями в яєчнику, молочній залозі та інших органах. Отримана інформація у свою чергу слугуватиме обґрунтованою підставою для формування груп генетичного ризику виникнення раку у родині, проведення профілактичних заходів, моніторингу членів родини та діагностики передракових процесів або раку на передклінічній стадії. Комплекс перелічених заходів відповідає найбільш важливим актуальним питанням предиктивної та превентивної медицини взагалі та онкології зокрема.

Отже, формування груп генетичного ризику виникнення злоякісних новоутворень в яєчнику повинно ґрунтуватися на вивченні сімейної та індивідуальної історії раку у пацієнтки і результатах тестування генетичних змін (мутації у генах *BRCA1/2*, генах репарації ДНК, геномна нестабільність) у пухлинних або соматичних клітинах членів родини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Осинский СП, Глузман ДФ, Клифф Й. и др. Молекулярная диагностика опухолей. Киев, 2007. 246 с.
- Имянитов ЕН, Хансон КП. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. 211 с.
- Зуева ЕВ. Клиническое значение иммунофенотипирования серозной аденокарциномы яичников [Автореф дис.... канд мед наук: спец. 14.01.12 — онкология]. М., 2010. 23 с.
- Чехун ВФ. Сучасний стан та перспективи фундаментальних досліджень в експериментальній та клінічній онкології. Онкология 2010; **12** (3): 219–23.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Amer J Human Genet* 2003; **72** (5): 1117–30.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99** (23): 1811–4.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *New Engl J Med* 2014; **371** (6): 497–506.
- Nording CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer* 1953; **7** (1): 68–72.
- Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer* 1975; **45**: 1437.
- Abdel-Rahman WM. Genomic instability and carcinogenesis: an update. *Curr Genomics* 2008; **9** (8): 535–41.
- Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Cancer* 2011; **129** (8): 1914–22.
- Ашрафян ЛА, Киселев ВИ. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
- Воробйова ЛІ, Свінціцький ВС. Проект стандартного хірургічного протоколу у хворих на пухлини яєчника. Здоровье женщины 2008; **3**: 53–5.
- Свінціцький ВС. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника [Дис.... доктора мед наук: спец. 14.01.07 — онкологія]. К, 2010. 320 с.
- Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2012; **55** (1): 3–23.
- Sekine M, Yoshihara K, Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer — current status and issues in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; **39** (4): 506–11.
- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; **288** (3): 334–41.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013; **31** (33): 4188–98.
- Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; **106** (6): dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
- Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, et al. A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13** (9): 1521–7.
- Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: case-control study. *Br J Cancer* 1989; **60**: 592–8.
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet oncology* 2007; **8** (1): 26–34.
- Bennett RL, Hampel HL, Mandell JB, Marks JH. Genetic counselors: translating genomic science into clinical practice. *J Clin Inves* 2003; **112** (9): 1274–9.
- Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Genet Med* 2010; **12**: 245–59.
- Foulkes WD, Shuen AY. In brief: *BRCA1* and *BRCA2*. *J Pathol* 2013; **230** (4): 347–9.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *AJHG* 2001; **68** (3): 700–10.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2143.
- King M-C, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003; **302** (5645): 643–6.

29. **Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL.** *BRCA1* and *BRCA2* hereditary breast and ovarian cancer (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>).
30. **Synowiec A, Weislo G, Bodnar L, et al.** Clinical features and outcomes of germline mutation *BRCA1*-linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2016; **14**. doi: 10.1186/s13053-015-0044-z.
31. **Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al.** Association Between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer FREE. *JAMA* 2012; **307** (4): 382–9.
32. **Zhang S, Yuan Y, Hao D.** A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of *BRCA1/2* mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *PLoS One* 2014; **9** (12): e113169. doi: 10.1371/journal.pone.0113169.
33. **Yang D, Khan S, Sun Y, et al.** Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011; **12**: 1557–65.
34. **Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, et al.** *BRCA*-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed Res Int* 2014; doi: 10.1155/2014/787143.
35. **Sun C, Li N, Ding D, et al.** The role of *BRCA* status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9** (5): e95285. doi: 10.1371/journal.pone.0095285.
36. **Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al.** *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; **30** (21): 2654–63.
37. **Liu G, Yang D, Sun Y, et al.** Differing clinical impact of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics* 2012; **13** (13): 1523–35.
38. **Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al.** «*BRCAness*» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Clin Oncol* 2008; **26** (34): 5530–6.
39. **Mote PA, Leary JA, Avery KA, et al.** Germ-line mutations in *BRCA1* or *BRCA2* in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; **39** (3): 236–48.
40. **Гарькавцева РФ, Казубская ТП, Любченко ЛН и др.** Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. *Вестн РАМН* 2001; **9**: 27–32.
41. **Любченко ЛН, Гарькавцева РФ, Брюзгин ВВ, Летягин ВП.** Медико-генетическое консультирование при заболеваниях молочной железы: возможности, проблемы, перспективы. *Маммология* 2006; **2**: 45–50.
42. **Кіщера НІ, Шпарик ЯВ, Білинський БТ, Тріль ОВ.** Аналіз мутацій в генах *BRCA1/2* у хворих на сімейний/спадковий рак молочної залози, які проживають у Львівській області (Україна). *Онкологія* 2012; **11**: 44–9.
43. **Чехун ВФ, Полищук ЛЗ, Бучинская ЛГ.** Клиническая онкогенетика. Генетическая медицина // Под. ред.: *акад АМН Украины В.Н. Запорожана*. Одесса, Одесский медуниверситет, 2008: 222–62.
44. **Liede A, Tonin PN, Sun CC, et al.** Is hereditary site-specific ovarian cancer a distinct genetic condition? *Amer J Med Genetics* 1998; **75** (1): 55–8.
45. **Konecny M, Milly M, Zavodna K, et al.** Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **126** (1): 119–30.
46. **Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al.** Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; **76** (1): 1–18.
47. **Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al.** Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *JCO* 2015; **33** (2): 209–17.
48. **Floquet A, Stoeckle E, Croce S, et al.** Hereditary ovarian carcinomas: clinico-biological features and treatment. *Bull Cancer* 2014; **101** (2): 167–74.
49. **Negura L, Uhrhammer N, Negura A, et al.** Complete *BRCA* mutation screening in breast and ovarian cancer predisposition families from a North-Eastern Romanian population. *Fam Cancer* 2010; **9** (4): 519–23.
50. **Cavanagh H, Rogers KMA.** The role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2015; **13**: doi:10.1186/s13053-015-0038-x.
51. **Neamatzadeh H, Shiryazdi SM, Kalantar SM.** *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Iranian breast cancer patients: A systematic review. *J Res Med Sci* 2015; **20** (3): 284–93.
52. **Laraqui A, Uhrhammer N, Rhaffouli HE, et al.** *BRCA* genetic screening in Middle Eastern and North African: mutational spectrum and founder *BRCA1* mutation (c.798\_799delTT) in North African. *Dis Markers* 2015: doi: 10.1155/2015/194293.
53. **Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S.** Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 1811.
54. **Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al.** The incidence of pancreatic cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2012; **107**: 2005–9.
55. **Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al.** Targeted prostate cancer screening in men with mutations in *BRCA1* and *BRCA2* detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; **107**: 28.
56. **Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS.** Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Fam Cancer* 2009; **8**: 153.
57. **Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al.** The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; **104**: 7.
58. **van der Kolk DM, De Bock GH, Leegte BK, et al.** Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **124**: 643.
59. **Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al.** Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; **8**: 562.
60. **Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al.** Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014; **20** (3): 764–75.
61. **Новак ОЄ, Глушенко НМ.** Визначення внеску спадкового фактору та інших чинників у загальну схильність до виникнення раку яєчника у жінок ківської популяції. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології 2002; **5** (44): 214–9.
62. **Глушенко НМ, Юрченко НП, Несіна ІП, Бучинська ЛГ.** Клініко-генеалогічний і генетико-математичний підхід до оцінки схильності до виникнення раку органів жіночої репродуктивної системи. *Онкологія* 2013; **15** (2): 104–7.
63. **Палійчук ОВ, Полищук ЛЗ, Воробйова ЛІ, Парамонов ВВ.** Скринінг родин із спадково обумовленими формами раку та значення клініко-генеалогічного консультивання в онкології. Інформаційний лист. Київ, 2013. 8 с.
64. **Палійчук ОВ, Полищук ЛЗ, Горovenko НГ та ін.** Роль генетичних факторів у схильності до розвитку первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи. *Клин онкол* 2013; **2** (10): 83–9.

65. Палійчук ОВ, Россоха ЗІ, Полищук ЛЗ, Чехун ВФ. Мутації в генах BRCA1 і BRCA2 у больных раком органів жіночої репродуктивної системи. Євразійський онкологічний журнал. Спеціальний випуск. Приложение. Матеріали конф. онкогінекологів України (13.11.2015 р., м. Чернівці) 2015: 26–30.

66. Палійчук ОВ, Россоха ЗІ. Значення мутації 5382insC у гені BRCA1 у розвитку спадкових і первинно-множинних пухлин. Галицький лікарський вісник 2015; 22 (4), ч. 2: 91–3.

67. Палійчук ОВ, Россоха ЗІ, Галкін ФМ, Полищук ЛЗ. Оцінка асоціації клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу з результатами клініко-генеалогічного обстеження хворих на рак яєчника та грудної залози — носіїв мутації 5382insC у гені BRCA1. Клин онкол 2015; 4 (20): 23–8.

68. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 2013; 105 (11): 812–22.

69. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines, version 1. 2014), National Comprehensive Cancer Network. Accessed march 7. 2014 ([http://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)).

70. Li K, Hüsing A, Fortner RT, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. Br J Cancer 2015; 112 (7): 1257–65.

### OVARIAN CANCER: FAMILY CANCER SYNDROME AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF TESTING OF THE MUTATIONS IN BRCA1 AND BRCA2 GENES

O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk

**Summary.** *The literature data and personal data are presented considering ovarian cancer (OC) as a disease, associated with mutations in the genes-suppressors of tumor growth BRCA1/2, and also as an integral part of family cancer syndrome. Biological func-*

*tion of BRCA1/2 genes in normal conditions, and also the data on increase of the risk of OC development in case of mutations in germinal cells are presented. In the majority of publications better survival of patients with germinal mutations in BRCA1/2 genes and higher response to cytostatic therapy is registered that indicates on clinical significance of these mutations, in particular, for personalized patients treatment. The opinion of some authors about OC as «BRCAness» syndrome with definite clinical-pathological signs is discussed. The results of clinical observations indicate that family and individual history of OC is an important factor of OC risk in the family. It is substantiated that the principles of oncogenetic counseling of OC patients are based on the analysis of clinical-genealogical data and detection of mutations in BRCA1/2 genes, that is addressed to determination of family aggregation of tumors, identification of its hereditary type and assessment of the prognosis of recurrent tumors in proband's relatives. Such approach to examination of patients with OC conform to the most actual issues of predictive and preventive medicine.*

**Key Words:** ovarian cancer, breast cancer, genes BRCA1/2, mutations, hereditary cancer, family cancer syndrome, family cancer history.

#### Адреса для листування:

Палійчук О.В.  
18009, Черкаси, вул. Менделєєва, 7  
КЗ «Черкаський обласний  
онкологічний диспансер» ЧОР,  
обласний онкогінекологічний центр  
E-mail: oncology@2upost.com

Одержано: 29.02.2016