

Возможности молекулярно-генетических методов для эффективного выявления наследственных форм онкологических заболеваний среди лиц с повышенными рисками их развития

А. Б. Семенова¹, М. М. Бяхова¹, В. Н. Галкин¹, С. А. Партс¹, М. В. Макарова², М. В. Немцова², Д. К. Черневский², О. В. Сагайдак², Е. Е. Баранова², М. С. Беленикин², А. А. Криницына², И. Е. Хатьков³, Н. А. Бодунова³, А. М. Данишевич³, Д. Ю. Каннер⁴, Н. А. Савелов⁴, А. В. Шабунин⁵, С. С. Лебедев⁵, Д. Н. Проценко⁶, С. М. Гаджиева⁷

¹ Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., 18А, корп. 7

² Эвоген, 115162, Россия, г. Москва, 4-й Рошинский пр-д, 20, стр. 5

³ Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6, корп. 10

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, 143515, Россия, Московская обл., городской округ Красногорск, пос. Истра, 27, стр. 1-30

⁵ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

⁶ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8

⁷ Департамент здравоохранения города Москвы, 127006, Россия, г. Москва, Оружейный пер., 43

Аннотация

В России, как и других странах, отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, при этом около 10 % всех случаев онкологических заболеваний являются наследственными. Проведение молекулярно-генетических исследований у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями и подозрением на наследственный фактор поможет подобрать эффективные современные методы лечения и профилактики развития новообразований других локализаций.

В исследовании выявлено 12,6 % пациентов с наследственными опухолевыми синдромами, что позволило провести молекулярно-генетические исследования у их родственников. Следовательно, появляется возможность обнаруживать генетические риски развития злокачественных новообразований, повышать эффективность диспансеризации, формировать и реализовывать программы профилактики и раннего выявления заболевания.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы, высокопроизводительное секвенирование, полногеномное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру, диспансеризация определенных групп взрослого населения, профилактика.

Для цитирования: Семенова, А. Б. Возможности молекулярно-генетических методов для эффективного выявления наследственных форм онкологических заболеваний среди лиц с повышенными рисками их развития / А. Б. Семенова, М. М. Бяхова, В. Н. Галкин и др. // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4, вып. 2. – С. 30-40. – DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i2;30-40.

Capabilities of Molecular Genetic Methods for Effective Hereditary Cancers Detection in Individuals with High Cancer Risk Factors

A. B. Semenova¹, M. M. Byakhova¹, V. N. Galkin¹, S. A. Parts¹, M. V. Makarova², M. V. Nemtsova², D. K. Chernevskiy², O. V. Sagaydak², E. E. Baranova², M. S. Belenikin², A. A. Krinitsina², I. E. Khatkov³, N. A. Bodunova³, A. M. Daishevich³, D. Yu. Kanner⁴, N. A. Savelov⁴, A. V. Shabunin⁵, S. S. Lebedev⁵, D. N. Protsenko⁶, S. M. Gadzhieva⁷

¹ City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department, 7, corp., 18A, sh. Zagorodnoe, Moscow, 117152, Russian Federation

² Evogen, 5, str., 20 pr-d 4th Roshchinskij, Moscow, 115162, Russian Federation

³ Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of Moscow Healthcare Department, 10, corp., 6, str., 86, Entuziastov sh., Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ Moscow City Oncological Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department, 1-30, str., 27, pos. Istra, gorodskoj okrug Krasnogorsk, Moscovskaya obl., Moscow, 143515, Russian Federation

⁵ Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, 5, pr-d 2nd Botkinskij, Moscow, 125284, Russian Federation

⁶ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of Moscow Healthcare Department, 8, Sosenskij Stan ul., pos. Kommunarka, pos. Sosenskoe, Moscow, 108814, Russian Federation

⁷ Moscow Healthcare Department, 43, per. Oruzhejnyj, Moscow, 127006, Russian Federation

Abstract

Russia and other countries report an increase in the incidence of malignant neoplasms, and approximately 10 % of all oncological cases have hereditary background. Molecular genetic testing in patients with diagnosed malignant neoplasms and a suspected hereditary factor will help to select effective modern methods of treatment and prevention of the development of neoplasms of other localizations.

According to the study, 12,6 % of patients had hereditary cancer syndrome, which allowed to administer molecular genetic tests to patients' relatives. Consequently, it becomes possible to detect hereditary cancer risk factors, improve the efficiency of clinical examination, elaborate and implement programs for prevention and early detection of the disease.

Keywords: hereditary cancer syndromes, high-throughput sequencing, whole genome sequencing, Sanger sequencing, preventive medical examination of specific groups of adult population, prevention.

For citation: Semenova A. B., Byakhova M. M., Galkin V. N., Parts S. A., Makarova M. V., Nemtsova M. V., Chernevskiy D. K., Sagaydak O. V., Baranova E. E., Belenikin M. S., Krinitsina A. A., Khatkov I. E., Bodunova N. A., Daishevich A. M., Kanner D. Yu., Savelov N. A., Shabunin A. V., Lebedev S. S., Protsenko D. N., Gadzhieva S. M. Capabilities of Molecular Genetic Methods for Effective Hereditary Cancers Detection in Individuals with High Cancer Risk Factors. *City Healthcare*, 2023, vol. 4, iss. 2, pp. 30-40. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i2;30-40 (in Russian).

Введение

В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 580 415 случаев впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) (265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Рост этого показателя, по сравнению с 2020 г., составил 4,4 %. В 2021 г. установлено 58 217 впервые выявленных первично-множественных ЗНО, что составляет 10 % (2020 г. – 9,5 %; 2019 г. – 9,3 %; 2018 г. – 8,8 %; 2017 г. – 8,1 %; 2016 г. – 7,5 %) от всех впервые выявленных ЗНО [1]. Рост заболеваемости ЗНО отмечается как в России, так и во всем мире [1; 2].

Злокачественные новообразования характерны в первую очередь для людей пожилого возраста, доля которых становится больше с ростом продолжительности жизни населения. В то же время совершенствуются скрининговые и диагностические мероприятия, направленные на раннее выявление ЗНО. Применение программ профилактики ЗНО (в том числе отказ от табакокурения, сокращение времени пребывания на солнце, контроль массы тела, проведение вакцинации против вирусов гепатита В и папилломы человека, своевременное выявление и лечение предраковых состояний) позволяет существенно снизить вероятность развития заболеваний, связанных с факторами риска. Так, уменьшение потребления табака и алкоголя в России привело к снижению смертности от наиболее характерных для России ЗНО: рака легкого, желудка, пищевода, губы. Следует отметить снижение смертности от самого распространенного ЗНО у женщин – рака молочной железы, что связано с совершенствованием методов его диагностики и лечения, в том числе с учетом проводимых молекулярно-генетических исследований и применения таргетной терапии.

Большинство ЗНО является спорадическими, когда мутации возникают в соматических клетках какой-либо ткани. При этом существует группа онкологических заболеваний, развитие которых обусловлено прежде всего генетической предрасположенностью – носительством генетических вариантов (мутаций), связанных с высоким или повышенным риском развития ЗНО [3; 4]. Такие заболевания получили название наследственных опухолевых синдромов (НОС). Носительство некоторых генетических вариантов связано с высоким (до 70–90 %) риском развития ЗНО, для которых характерны агрессивное течение, появление первично-множественных опухолей и частая манифестация заболевания в молодом возрасте. В таком случае стандартные меры профилактики не позволяют избежать развития ЗНО и зачастую не обеспечивают

раннего выявления заболевания, обусловленного НОС. Недостаточная осведомленность населения о НОС, сложности диагностики такой группы заболеваний, спорные вопросы интерпретации данных, получаемых в результате молекулярно-генетических исследований, различия в клинических рекомендациях и отсутствие стандартов медико-генетического консультирования и обследования при подозрении на НОС приводят к снижению их выявляемости [5; 6]. Неисследованными остаются и родственники пациентов с НОС, которые также находятся в группе повышенного риска развития ЗНО [7]. Применение полногеномного секвенирования (анализ всей ДНК) в онкологии обеспечивает возможность комплексного изучения этиологии и патогенеза наследственных ЗНО с последующим влиянием на диагностику, прогноз и выбор терапии, что соответствует основным задачам, поставленным перед системой здравоохранения, – увеличению выживаемости онкологических пациентов и улучшению качества их жизни [8].

На сегодняшний день одним из ведущих механизмов, позволяющих обеспечить раннее выявление ЗНО, является диспансеризация взрослого населения [9; 10; 11], эффективность которой можно повысить путем выявления генетических факторов риска.

Цель исследования – изучение возможностей молекулярно-генетических методов для формирования групп риска развития наследственных ЗНО среди родственников I и II степени родства пациентов с подтвержденными по результатам полногеномного секвенирования НОС в рамках первого этапа научного исследования в Москве.

Материалы и методы

В соответствии с Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 1 февраля 2021 г. № 69 «Об организации онкогенетических исследований в городе Москве» проведено научное исследование «Внедрение в практику инновационных методов лечения злокачественных новообразований, обусловленных наследственными опухолевыми синдромами». Первый этап научного исследования, направленный на выявление НОС, проводился с 1 февраля 2021 г. по 27 июня 2022 г.

В научное исследование включались пациенты со следующими первично выявленными ЗНО: рак молочной железы и (или) рак яичников у женщин, рак молочной железы у мужчин, колоректальный рак.

Использованы следующие критерии включения в научное исследование пациентов и их родственников:

- граждане в возрасте 18 лет и старше, проживающие в Москве и имеющие не менее одного родственника I или II степени родства;
- при выявлении рака молочной железы или рака яичника – наличие первичной опухоли, а также не менее одного из критериев: возраст до 50 лет, билатеральный рак молочной железы, рак молочной железы или рак яичника у пациента или у родственников I или II степени родства, два или более типов рака, которые могут быть связаны с наследственными мутациями у одного и того же члена семьи I или II степени родства, случай рака молочной железы у кровных родственников мужского пола I или II степени родства, мужчины с раком грудной железы;
- при выявлении колоректального рака – наличие первичной опухоли, а также не менее одного из критериев: синхронный или метасинхронный колоректальный рак, метастатический рак, возраст до 50 лет, возраст до 60 лет с фенотипом микросателлитной нестабильности высокой степени, сочетание колоректального рака с полипом толстой кишки в любом возрасте, пациенты любого возраста с колоректальным раком с двумя и более родственниками I или II степени родства со следующими новообразованиями: колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, опухоли билиарного тракта, головного мозга, аденомы слюнных желез, кератоакантомы, множественные полипы толстой кишки;
- родственники I и II степени родства пациентов с выявленными по результатам полногеномного секвенирования мутациями, ассоциированными с НОС.

Пациент и (или) его родственники могли исключаться из исследования в любой момент в связи с их отказом от участия, изложенным в письменном виде в произвольной форме.

Научное исследование состояло из следующих этапов:

- отбор пациентов и их родственников в соответствии с критериями включения в научное исследование;
- забор и транспортировка образцов крови пациентов и их родственников;
- высокопроизводительное секвенирование генома (полногеномное секвенирование) пациентов с подозрением на НОС и капиллярное

секвенирование (секвенирование по Сэнгеру) генома их родственников;

- подготовка, выдача результатов исследования (заключения), консультирование.

Пациентам и их родственникам проведены следующие молекулярно-генетические исследования в лаборатории «Эвоген»: полногеномное секвенирование для обследования пациентов, секвенирование по Сэнгеру для валидации результатов полногеномного секвенирования и для обследования родственников.

Выделение ДНК для полногеномного секвенирования проводилось из 200 мкл лейкоцитарного кольца периферической крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) по стандартному протоколу производителя. Качественная и количественная оценка осуществлялась спектрофотометрически и флуориметрически соответственно. Полногеномное секвенирование велось с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Для приготовления библиотек фрагментов использовался набор MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep (MGI, Китай). Все этапы работы, включая парноконцевое (2×150 п. о.) секвенирование, проводились в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтения – 30x. Поиск вариантов нуклеотидной последовательности проходил с использованием проприетарного программного обеспечения (MGI, Китай). Среднее число выявленных вариантов составило около 4,5 млн на образец. Поиск целевых генетических вариантов проводился в первую очередь среди известных онко-ассоциированных генов из базы данных OMIM (Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [12]. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использована база данных gnomAD [13]. Оценка клинической значимости выявленных генетических вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [14], руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования, [15] и данных научной литературы.

В процессе исследования анализировались патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS) онко-ассоциированных генов. Генетические варианты и полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались. Выявленные клинически значимые генетические

варианты валидированы референсным методом (секвенирование по Сэнгеру).

Для секвенирования по Сэнгеру одного образца крови использовалось 200 мкл лейкоцитарного кольца, полученного после центрифугирования образца цельной крови. Экстракция ДНК проведена колоночным методом с использованием реагентов и колонок из набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Germany). Для проведения ПЦР концентрация ДНК нормализована до величины 5 нг/мкл. Капиллярный электрофорез выполнен на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, USA). Анализ полученных данных – установление нуклеотидной последовательности – проведен с использованием программного обеспечения Variant Reporter™ Software v3.0 (Applied Biosystems, USA).

Обработка данных по вариантам осуществлялась в программном пакете Excel (Microsoft, USA) методами описательной статистики – доли представлены в процентах.

Результаты

В первый этап исследования включено 1 800 пациентов с диагностированными ЗНО. По результатам полногеномного секвенирования (с валидацией методом секвенирования по Сэнгеру) 1 800 образцов крови лиц с диагностированными ЗНО, включенных в научно-исследовательскую работу, у 792 пациентов (44 %) выявлено 1 030 генетических вариантов, ассоциированных с развитием ЗНО, в том числе у 579 пациентов выявлен 1 генетический вариант, у 213 – 2 и более варианта. У 1 008 пациентов (56 %) не выявлено генетических вариантов, ассоциированных с ЗНО.

Из 1 030 выявленных генетических вариантов, в соответствии с критериями ACMG, выявлено: 426 патогенных вариантов, 99 вероятно патогенных вариантов и 505 вариантов с неопределенной клинической значимостью.

Из 792 участников исследования, у которых выявлены генетические варианты разной степени значимости, ассоциированные с ЗНО, у 403 выявлены патогенные генетические варианты.

Общее число выявленных патогенных генетических вариантов у 403 пациентов составило 426, в том числе у 21 пациента – 2 патогенных варианта, у 1 пациента – 3.

У 226 пациентов из 403 выявлены патогенные варианты генов, достоверно ассоциированные с НОС (*BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PTEN*, *TP53*), что составляет 12,6 % от всей выборки обследованных. Из выявленных вариантов 9 ранее не было описано

в международных специализированных базах данных и научной литературе.

В исследование включено 190 родственников пациентов, у которых выявлены клинически значимые варианты, ассоциированные с НОС.

С учетом выявленных генетических вариантов по результатам полногеномного секвенирования у пациентов (патогенные и (или) вероятно патогенные варианты по критериям ACMG), наличия у них родственников I и (или) II степени родства проведено секвенирование по Сэнгеру 190 родственникам пациентов с анализом 210 генетических вариантов (210 исследований по Сэнгеру).

По результатам секвенирования по Сэнгеру образцов крови 190 родственников у 97 родственников (51 %) выявлены генетические варианты, ассоциированные с развитием ЗНО, из них у 70 (35,7 %) – патогенные и (или) вероятно патогенные варианты, у 27 родственников – генетические варианты, которые впоследствии переклассифицированы из патогенных в варианты с неопределенной клинической значимостью.

У 40 родственников из 70 выявлены патогенные или вероятно патогенные варианты генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, у 30 родственников – патогенные или вероятно патогенные варианты других генов.

Обсуждение

Доля пациентов с патогенными вариантами, достоверно ассоциированными с НОС, составила 12,6 % от общей выборки обследованных. Полученные данные соотносятся с данными отечественной и зарубежной литературы. По результатам ранее проведенного отечественного исследования выявлены «частые» мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* методом ПЦР в 3,8 % случаев рака молочной железы, а методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) – еще 13,8 % редких мутаций [16]. В исследовании W. Espinel и др. (2022) [17] в группе больных раком молочной железы и раком яичников выявлено 7,1 % носителей патогенных / вероятно патогенных мутаций в генах репарации ДНК (*BRCA*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* и др.). Т. Р. Slavin и др. (2015) [18] обследовали 348 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, рак яичников и колоректальный рак) с помощью NGS-панели, включающей гены *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH6*, *PMS2*, *TP53*, *APC*, *CDH1* и др. Установлено, что доля пациентов с мутациями в генах высокой пенетрантности составила 6,2 %, однако если учитывать поломки в генах средней и низкой пенетрантности, то доля пациентов-носителей – 17 %. Также в этой работе показано,

что при использовании NGS-панелей выявляется до 42 % мутаций с неопределенной клинической значимостью [18].

Различия в выявляемости патогенных / вероятно патогенных вариантов возможно объяснить особенностями выборки пациентов в каждом из исследований, а также количеством генов в составе различных NGS-панелей.

Применение полногеномного секвенирования позволяет выявлять клинически значимые варианты всех генов, которые могут быть причиной НОС или ассоциированы с риском развития ЗНО, что решает проблему недостаточной представленности генов, характерной для NGS-панелей. При этом результаты полногеномных исследований представляют научный и практический интерес для дальнейшего изучения особенностей частот и структуры генетических вариантов, ассоциированных с НОС, в российской выборке пациентов, выявления генетических вариантов в некодирующих регуляторных регионах ДНК, структурных перестроек (в том числе протяженных делеций). Это позволит расширить группу генетического риска ЗНО среди родственников онкологических больных и проводить мероприятия по профилактике и раннему выявлению ЗНО.

Заключение

Выявленные генетические варианты у родственников необязательно приведут к развитию ЗНО, но ассоциированы с повышенным риском их развития (преимущественно рака молочной железы и яичника у женщин, рака молочной железы и рака предстательной железы у мужчин). Согласно полученным результатам обследованные родственники пациентов с выявленными клинически значимыми генетическими вариантами находятся в зоне повышенного риска развития онкологических заболеваний и являются целевой группой для динамического наблюдения с возможностью раннего выявления онкологического заболевания.

Молекулярно-генетические исследования в отобранных, в соответствии с предложенными критериями, группах онкологических пациентов выявили носителей мутаций, ассоциированных с канцерогенезом. Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования родственников I и (или) II степени родства пациентов позволил сформировать группы риска развития новообразований у практически здоровых людей. Носителям мутаций необходимо проведение медико-генетического консультирования с формированием рекомендаций по профилактике и раннему выявлению онкологических заболеваний.

Одним из результатов первого этапа научного исследования является разработка методических рекомендаций по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний [19]. Рекомендации разработаны на основе рекомендаций Национальной сети по борьбе с раком США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), доработаны с учетом российских клинических рекомендаций и действующих нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание специализированной медицинской помощи по профилю «онкология». Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Ассоциацией медицинских генетиков (Протокол № 14/1 от 15 ноября 2022 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

Применение разработанных рекомендаций повысит эффективность диспансеризации в группе генетического риска развития ЗНО, будет способствовать диагностике ЗНО на ранней стадии (в том числе ЗНО других локализаций у этого же пациента) и сохранению трудоспособности, повышению качества и продолжительности жизни носителя мутации.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2022. – 252 с.
2. Рак // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения: 30.04.2023).
3. Garber J., Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, No. 2. – P. 276–292. – DOI: 10.1200/jco.2005.10.042.

4. Hemminki K., Sundquist J., Bermejo J. How Common is Familial Cancer? // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol. 19, No. 1. – P. 163–167. – DOI: 10.1093/annonc/mdm414.
5. Баранова Е. Е. и др. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 24–34. – DOI: 10.14341/probl12366.
6. Хатьков И. Е. и др. Роль медико-генетического консультирования пациентов с семейными онкологическими заболеваниями // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2019. – Т. 8, № 1, вып. 3. – С. 56–57.
7. Shahi R. et al. Identification of Candidate Cancer Predisposing Variants by Performing Whole-Exome Sequencing on Index Patients from BRCA1 and BRCA2-Negative Breast Cancer Families // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 313. – DOI: 10.1186/s12885-019-5494-7.
8. Pieterse A. et al. Cancer Genetic Counseling: Communication and Counselees' Post-Visit Satisfaction, Cognitions, Anxiety, and Needs Fulfillment // *J Genet Couns*. – 2007. – Vol. 16, No. 1. – P. 85–96. – DOI:10.1007/s10897-006-9048-1.
9. Методические рекомендации по организации центров амбулаторной онкологической помощи в субъектах Российской Федерации / [И. А. Аксенова и др.]. – М., 2021.
10. Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации 2013–2018 гг.: информационно-аналитический обзор / [В. И. Стародубов и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2019. – 114 с.
11. Александрова Л. М. и др. Выявление злокачественных новообразований молочной железы и органов женской репродуктивной системы при диспансеризации определенных групп взрослого населения // *Профилактическая медицина*. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 4–11.
12. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) // Omim.org. – URL: <https://www.omim.org/> (date of the application: 30.04.2023).
13. The Genome Aggregation Database // GnomAD. – URL: <https://gnomad.broadinstitute.org/> (date of the application: 30.04.2023).
14. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). – URL: <https://www.acmg.net/> (date of the application: 30.04.2023).
15. Рыжкова О. П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3–23. – DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
16. Новикова Е. И. и др. Характеристика BRCA-ассоциированного рака молочной железы в российской популяции // *Вестник РГМУ*. – 2021. – № 1. – С. 26–32.
17. Espinel W. et al. Clinical Impact of Pathogenic Variants in DNA Damage Repair Genes Beyond BRCA1 and BRCA2 in Breast and Ovarian Cancer Patients // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, No. 10. – P. 2426. – DOI: 10.3390/cancers14102426.
18. Slavin T. et al. Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management // *Front Oncol*. – 2015. – Vol. 5. – P. 208. – DOI: 10.3389/fonc.2015.00208.
19. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний: методические рекомендации / Департамент здравоохранения города Москвы. – URL: <https://mosgenetics.ru/2022/12/23/gallery-post-format/> (дата обращения: 30.04.2023).

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') [*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*], Moscow, Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2022, 252 p. (in Russian).
2. Rak [Cancer]. World Health Organization, URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (date of the application: 30.04.2023) (in Russian).
3. Garber J., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J clin oncol*, 2005, vol. 23, no. 2, pp. 276–292. doi: 10.1200/jco.2005.10.042.
4. Hemminki K., Sundquist J., Bermejo J. How common is familial cancer? *Annals of oncology*, 2008, vol. 19, no. 1, pp. 163–167. doi: 10.1093/annonc/mdm414.

5. Baranova E. E., Bodunova N. A., Vorontsova M. V., Zakharova G. S., Makarova M. V., Rumyantsev P. O., Khatkov I. E. Hereditary tumor syndromes: a modern paradigm. *Problems of endocrinology*, 2020, vol. 66, no. 4, pp. 24-34. doi: 10.14341/probl12366 (in Russian).
6. Khatkov I. E., Movsesyan G. V., Lisitsa T. S., Litvinova M. M., Bodunov N. A. The role of medical genetic counseling for patients with familial cancer. *Evidence-based gastroenterology*, 2019, vol. 8, no. 1, iss. 3, pp. 56-57 (in Russian).
7. Shahi R., De Brakeleer S., Caljon B., Pauwels I., Bonduelle M., Joris S., Fontaine Ch., Vanhoeij M., Van Dooren S., Teugels E., De Grève J. Identification of candidate cancer predisposing variants by performing whole-exome sequencing on index patients from BRCA1 and BRCA2-negative breast cancer families. *BMC cancer*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 313. doi: 10.1186/s12885-019-5494-7.
8. Pieterse A., Van Dulmen A., Beemer F., Bensing J., Ausems M. Cancer genetic counseling: communication and counselees' post-visit satisfaction, cognitions, anxiety, and needs fulfillment. *J genet couns*, 2007, vol. 16, no. 1, pp. 85-96. doi:10.1007/s10897-006-9048-1.
9. Aksenova I. A. et al. Metodicheskie rekomendatsii po organizatsii tsentrov ambulatornoj onkologicheskoy pomoshchi v sub"ektah Rossijskoj Federatsii [Guidelines for the organization of outpatient cancer care centers in the constituent entities of the Russian Federation], Moscow, 2021 (in Russian).
10. Starodubov V. I. et al. Itogi dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya Rossijskoj Federatsii 2013–2018 gg.: informatsionno-analiticheskij obzor [The results of medical examination of certain groups of the adult population of the Russian Federation in 2013–2018: information and analytical review], Moscow, RIO TsNII OIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2019, 114 p. (in Russian).
11. Aleksandrova L. M., Gretsova O. P., Petrova G. V., Starinsky V. V., Kaprin A. D., Kalinina A. M., Ipatov P. V., Bojtsov S. A. Detection of malignant neoplasms of the mammary gland and organs of the female reproductive system during clinical examination of certain groups of the adult population. *Preventive medicine*, 2016, vol. 19, no. 3, pp. 4-11 (in Russian).
12. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Omim.org*, URL: <https://www.omim.org/> (date of the application: 30.04.2023).
13. The Genome Aggregation Database. *GnomAD*, URL: <https://gnomad.broadinstitute.org/> (date of the application: 30.04.2023).
14. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). URL: <https://www.acmg.net/> (date of the application: 30.04.2023).
15. Ryzhkova O. P., Kardymon O. L., Prokhorchuk E. B., Konovalov F. A., Maslennikov A. B., Stepanov V. A., Afanasiev A. A., Zaklyazminskaya E. V., Rebrikov D. V., Savostyanov K. V., Glotov A. S., Kostareva A. A., Pavlov A. E., Golubenko M. V., Polyakov A. V., Kutsev S. I. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massive parallel sequencing (MPS) methods (edition 2018, version 2). *Medical genetics*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
16. Novikova E. I., Kudinova V. K., Bozhenko V. K., Solodkiy V. A. Characteristics of BRCA-associated breast cancer in the Russian population. *Vestnik RSMU*, 2021, no. 1, pp. 26-32 (in Russian).
17. Espinel W., Champine M., Hampel H., Jeter J., Sweet K., Pilarski R., Pearlman R., Shane K., Brock P., Westman J., Kipnis L., Sotelo J., Chittenden A., Culver S., Stopfer J., Schneider K., Sacca R., Koeller D., Gaonkar Sh., Vaccari E., Kane S., Michalski S., Yang Sh., Nielsen S., Bristow S., Lincoln S., Nussbaum R., Esplin E. Clinical impact of pathogenic variants in DNA damage repair genes beyond *BRCA1* and *BRCA2* in breast and ovarian cancer patients. *Cancers*, 2022, vol. 14, no. 10, pp. 2426. doi: 10.3390/cancers14102426.
18. Slavin T., Niell-Swiler M., Solomon I., Nehoray B., Rybak Ch., Blazer K., Weitzel J. Clinical application of multigene panels: challenges of next-generation counseling and cancer risk management. *Front oncol*, 2015, vol. 5, p. 208. doi: 10.3389/fonc.2015.00208.
19. Rekomendatsii po meditsinskomu soprovozhdeniyu patsientov s verifitsirovannymi (podtverzhdennymi) nasledstvennymi opuholevymi sindromami i ih rodstvennikov s vyyavlennoj predispozitsionnoy k razvitiyu onkologicheskikh zabolevanij: metodicheskie rekomendatsii [Recommendations for medical support of patients with verified (confirmed) hereditary tumor syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of oncological diseases: guidelines], Moscow Healthcare Department, URL: <https://mosgenetics.ru/2022/12/23/gallery-post-format/> (date of the application: 30.04.2023) (in Russian).

Информация о статье

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено за счет средств гранта Департамента здравоохранения города Москвы.

Сведения об авторах

Семенова Анна Борисовна – д-р мед. наук, заведующая Центром патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Бяхова Мария Михайловна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Партс Сергей Адольфович – канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Макарова Мария Владимировна – врач-генетик, руководитель направления онкогенетики ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Немцова Марина Вячеславовна – д-р биол. наук, профессор, эксперт по онкогенетике, врач – лабораторный генетик ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Черневский Денис Константинович – врач-генетик ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>

Article info

Conflict of interests: the authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: the authors received financial support for the research from Moscow Healthcare Department.

About authors

Anna B. Semenova – D. Sc. in Medicine, Head of the Center for Pathological Diagnosis and Molecular Genetics of the GBUZ “City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Mariya M. Byakhova – D. Sc. in Medicine, Head of the Genetics Laboratory of Center for Pathological Anatomical Diagnostics and Molecular Genetics of of the GBUZ “City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Vsevolod N. Galkin – D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Physician of of the GBUZ “City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Sergey A. Parts – PhD, Deputy Head Physician of the GBUZ “City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Maria V. Makarova – Geneticist, Head of the Oncogenetics Department of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Marina V. Nemtsova – D. Sc. in Biology, Professor, Expert in Oncogenetics, Laboratory Geneticist of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Denis K. Chernevskiy – Geneticist of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>

Сагайдак Олеся Владимировна – канд. мед. наук, руководитель научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Баранова Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент, врач-генетик, медицинский директор ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>

Беленикин Максим Сергеевич – канд. хим. наук, заведующий лабораторией ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Креницына Анастасия Александровна – канд. биол. наук, заместитель заведующего лабораторией ООО «Эвоген», <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Хатьков Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист онколог ДЗМ, директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», академик РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, заведующая Центром персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

Данишевич Анастасия Михайловна – врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Каннер Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>

Савелов Никита Александрович – заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

Olesya V. Sagaydak – PhD, Head of the Scientific and Medical Department of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Elena E. Baranova – PhD, Assistant Professor, Geneticist, Medical Director of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>

Maxim S. Belenikin – PhD, Head of the Laboratory of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Anastasia A. Krinitsina – PhD, Deputy Head of the Laboratory of the ООО “Evogen”, <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Igor E. Khatkov – D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Specialist in Oncology of Moscow Healthcare Department, Director of the GBUZ “Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of Moscow Healthcare Department”, Academician of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Natalia A. Bodunova – PhD, Gastroenterologist, Head of the Center for Personalized Medicine of the GBUZ “Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

Anastasia M. Danishevich – Geneticist of the Center for Personalized Medicine of the GBUZ “Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Dmitry Yu. Kanner – PhD, Chief Physician of the GBUZ “Moscow City Oncological Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>

Nikita A. Savelov – Head of Pathology and Anatomy Department of the GBUZ “Moscow City Oncological Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

Шабунин Алексей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», академик РАН, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Лебедев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, руководитель Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

Проценко Денис Николаевич – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Гаджиева Саида Мердановна – канд. мед. наук, врач-онколог, заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, <https://orcid.org/0000-0001-8805-3198>

Для корреспонденции

Бяхова Мария Михайловна
biakhovamm@mail.ru

Alexey V. Shabunin – D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Physician of the GBUZ “Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”, Academician of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Sergey S. Lebedev – PhD, Head of the Outpatient Cancer Care Center of the GBUZ “Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

Denis N. Protsenko – D. Sc. in Medicine, Head of the GBUZ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” of Moscow Healthcare Department”, <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Saida M. Gadzhieva – PhD, Oncologist, Deputy Head of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0001-8805-3198>

Corresponding author

Mariya M. Byakhova
biakhovamm@mail.ru