

СКРИНІНГ МУТАЦІЙ У ГЕНАХ *BRCA1* ТА *BRCA2* ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМ ПЕРСПЕКТИВИ ДЛЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Я. О. ТАБАЛЮК¹, Л. А. РИБЧЕНКО², Б. Т. КЛІМУК², С. В. КЛИМЕНКО²

¹ Національний Медичний Університет імені О. О. Богомольця
Україна 01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13

² ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
Україна, 02000, м. Київ, вул. Юрія Ілленка, 53
e-mail: yartab@ukr.net

*У статті розглянуто деякі аспекти знань стосовно мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*, що накопичилися з моменту першого повідомлення про роль цих генів у розвитку раку молочної залози та раку яєчників. Більшість з них мають практичну цінність відносно питань виявлення мутацій, а також запобігання та лікування асоційованого з ними раку яєчників (у статті зроблений акцент саме на раку яєчників, зважаючи на порівняно меншу кількість інформації стосовно даної патології). Певну увагу приділено питанням раціонального призначення генетичного тесту на наявність мутацій у *BRCA* генах.*

Ключові слова: рак яєчників, мутації у генах *BRCA1* *BRCA2*, скринінг мутацій у генах *BRCA1* *BRCA2*.

Вступ. Приблизно 25 років тому вперше були наведені докази наявності гену у 17 хромосомі, альтерація якого, є причиною сімейної вразливості до раку молочної залози (далі РМЗ) та раку яєчників (далі РЯ). З того часу було проведено велику кількість досліджень на цю тему та досягнуто певного прогресу, як у розумінні механізмів, що викликають таку схильність, так і у лікуванні та запобіганні раку викликаного цією спадковою генетичною патологією (Easton et al., 1993).

Епідеміологія раку яєчників в Україні. Рак яєчників займає п'яте місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень у жінок (із показником 6,5 %) і разом із злоякісними новоутвореннями молочної залози, ободової кишки, шлунка та прямої кишки складає 49,6 % від усіх смертей. У структурі захворюваності РЯ займає 7 місце із результатом 4,7 % від усієї кількості первинно діагностованих новоутворень.

Кількість зареєстрованих випадків захворювання у 2017 р. склала 3383. Захворюваність (грубий показник) серед жінок — 17,6 на 100 тис. Загальна кількість померлих склала 1834 особи і відповідно грубий показник смертності серед жінок 9,5 на 100 тис. Не прожили одного року з числа вперше виявлених у 2017 році — 25 % (враховуються смерті від будь-яких причин). При цьому 1,2 % від усіх виявлених у 2017р. діагноз встановлено посмертно. Морфологічно підтверджено діагноз у 89,6 % випадків та у 6,8 % морфологічний тип не підтверджено. Прикро, що на профілактичних оглядах виявлено лише 16,6 % хворих. Охоплено спеціальним лікуванням лише 80 % хворих: 15 % — тільки хірургічним лікуванням; 50 % — комбінованим та комплексним лікуванням. Розповсюдженість захворювання (загальна кількість зареєстрованих хворих станом на 2018р.) — 144,9 на 100 тис. Нижче наведено розподіл захворюваності по вікових групах (рис. 1) (Федоренко та ін., 2018).



Рис. 1. Вікові показники захворюваності, кількість вперше виявлених за 2017 рік випадків на 100 тис.

Відомості про частку *BRCA1/2* асоційованих випадків. В Україні було проведено дослідження, що включало 105 пацієток на РЯ із визначенням їх *BRCA1/2* мутаційного статусу. В результаті у 14 (13,3 %) досліджуваних виявили мутацію у гені *BRCA1*. При тому у 7 з них виявлено мутацію 5382insC, у 3 — 4153delA, у інших 3 — 300T > G, та у 1 — 185delAG.

Дослідження 2015 року серед 193 пацієток, щоправда із РМЗ і лише на наявність мутації 5382insC, виявило цю мутацію у 9 учасниць дослідження (4,7 %). Також було представлено частоти мутації по вікових групах: вік менше 30 р. — 8,3 % (2 пацієтки з 24); 30–39 р. — 9,2 % (5 пацієток з 52); 40–49 р. — 2 % (1 пацієнтка з 48); 50–59 р. — 2,9 % (1 пацієнтка з 34). У наступних вікових групах мутація не виявлена (Gorodetska et al., 2015).

Інше дослідження, що включало 146 осіб хворих на РМЗ та 279 осіб без нього, маніфестувало 10 випадків мутації серед 141 особи у першій групі (7,1 %) та 3 випадки у другій групі (1,1 %). Ми звернемось до цього дослідження пізніше, оскільки воно цікаве тим, що пацієнти у ньому були розподілені на групи і відносно їх радіаційного анамнезу (постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / особи без радіаційного анамнезу) (Рибченко та ін., 2017).

За даними дослідження пацієток Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру із 78 хворих на РМЗ та РЯ (75 пацієток із РМЗ та 3 пацієнт-

ки із РЯ) троє мали мутацію у гені *BRCA1* (3,8 %). Два випадки у групі пацієток з РМЗ та один випадок у пацієтки з РЯ (Кіцера та ін., 2012).

В Україні дослідження стосовно мутаційного статусу генів *BRCA1/2* представлені в недостатній кількості, тому слід взяти до уваги і дослідження проведені в сусідніх країнах. Докладніше про це у пункті: «Дослідження методом яких було визначення мутаційного статусу генів *BRCA1/2* та відповідні висновки і рекомендації».

Механізм впливу мутацій *BRCA1/2* на виникнення раку яєчників. Ген *BRCA1* кодує відповідний білок BRCA1, який утворює гетеродимер разом з білком BARD1 та у людини здатен утворювати три комплекси: комплекс А залучений до відновлення ДНК із розривом обох ниток через гомологічну рекомбінацію; комплекс В — учасник перевірки у точці G1/S (точці рестрикції) клітинного циклу; комплекс С — учасник перевірки у точці G2/M клітинного циклу (Trapp et al., 2011).

Білок BRCA2, необхідний для з'єднання білка Rad51 та місця дволанцюгового розриву і подальшого стимулювання Rad51-опосередкованого обміну інформацією із ниткою ДНК гомологічної хромосоми та формування «реплікаційної вилки» для відновлення двониткових розривів за допомогою гомологічної рекомбінації (Seeliger et al., 2012; Parkash et al., 2015).

Мутації цих генів, особливо в екзонах, призводять до неповноцінності відповідних білків, а

отже і порушення вищенаведених функцій. І хоча такі зміни здатні залучити клітини будь-яких органів та тканин до пухлинної трансформації, все ж, найбільш вразливими виявляються клітини грудної залози, яєчників та маткових труб. Найбільш переконливі гіпотези стосовно цього питання такі: 1) білок BRCA1 має інгібуєчий ефект на естрогенові рецептори, а його відсутність посилює сигнали до збільшення проліферативної активності (Demogines et al., 2010); 2) ріст і проліферація, зумовлені дією статевих гормонів під час менструального циклу, перебігають із утворенням активних форм кисню, що спричиняють численні uszkodження ДНК (Roy et al., 2016), а у сполученні із відсутністю білків BRCA1, BRCA2 це призводить до помилок під час репарації (Pfeffer et al., 2017).

Іонізуюча радіація як фактор розвитку BRCA1/2 асоційованого раку яєчників

Актуальним для нашого регіону, зважаючи на події 26 квітня 1986 року на Чорнобильській АЕС, є питання про вплив іонізуючого випромінювання на епідеміологію BRCA1/2 асоційованого РЯ.

У 2016 році було опубліковано дослідження, яке порівнювало радіочутливість, *in vitro*, зразків крові здорових носіїв мутації у гені BRCA1 та контрольної групи, що включала здорових осіб з диким типом гена BRCA1. Радіочутливість оцінювалася за кількістю клітин лімфоцитів із мікроядром (свідчить про помилки у репарації ДНК) із тисячі лімфоцитів. Лімфоцити культивувались в присутності мітогена, через 3 дні розподілялися на групи, що опромінювалися дозою у 2 або 4 Гр та групу, що не опромінювалася, також кожна із опромінених груп розподілялась і на групу до якої був доданий кофеїн (як фактор пригнічення G2/M контрольної точки) та групу без додавання кофеїну. Одразу після опромінення додавався блокатор цитокінезу для отримання двоядерної клітини, що пройшла один поділ (також у разі помилок під час репарації у такій двоядерній клітині з'явиться і мікроядро). Через 8 год обстежували усі двоядерні лімфоцити та підраховували кількість лімфоцитів із мікроядром. Крім того для оцінки радіочутливості розраховували коефіцієнт ефективності G2/M контрольної точки — співвідношення кількості лімфоцитів із мікроядром у групі з додаванням кофеїну до кількості їх у групі без кофеїну. Таким чином було досліджено і порівняно зразки від 18 носіїв мутації у гені BRCA1 із зраз-

ками 18 здорових добровольців. В результаті у 72 % носіїв мутації виявили радіочутливий фенотип, серед них 28 % мали дуже високу чутливість в той час як 72 % здорових волонтери мали середню радіочутливість, тобто не радіочутливий фенотип, а інші 28 % демонстрували підвищену радіочутливість відносно середнього рівня. Ці результати трактувалися дослідниками, як однозначне підтвердження підвищеного рівня радіочутливості у носіїв мутації у гені BRCA1 (Baert et al., 2016).

Вище вже згадувалось про дослідження, де пацієнти були розподілені на групи відносно їх радіаційного анамнезу. Серед 420 пацієток, яким визначали BRCA1/2-мутаційний статус 70 осіб мали РМЗ та одночасно мали позитивний радіаційний анамнез (постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС), серед них четверо (5,7 %) виявилися носіями мутації. Інші 177 пацієток без РМЗ та з радіаційним анамнезом мали у своїй групі лише двох (1,1 %) досліджуваних із позитивним мутаційним статусом. Третя когорта включала 71 пацієтку з раком молочної залози у яких відсутній радіаційно обтяжений анамнез, серед них шестеро (8,4 %) виявилися носіями мутації. Та остання група включала 102 здорові пацієнтки без радіаційного анамнезу серед яких лише одна особа (1 %) мала мутацію. Висновків відносно впливу радіаційного опромінення на захворюваність у носіїв мутації не було, натомість запропоновано алгоритм згідно якого при наявності принаймні одного випадку РМЗ в родоводі рекомендовано звернутися до медико-генетичної консультації, де будуть застосовані програми прогнозування ймовірності носійства мутацій BRCA1/2 (Рибченко та ін., 2017) (докладніше у пункті: «Можливості застосування програм прогнозування ймовірності носійства мутантних алелей генів BRCA1/2»). Також ми бачимо, що нам представлений дослідницький ресурс у вигляді пацієнтів із радіаційним анамнезом, які до того ж можуть бути носіями мутацій у генах BRCA1/2. Таким чином відкривається можливість для відповіді на питання про вплив іонізуючої радіації на розвиток BRCA1/2-асоційованого РЯ.

Перспективи пов'язані з лікуванням BRCA1/2-асоційованого раку яєчників

Сучасні препарати ефективні саме у боротьбі із BRCA1/2 асоційованим раком яєчників. Згідно дослідження 2017 року із онлайновим опитуванням онкологів з США та країн Європи

(Англія, Італія, Франція, Німеччина), для більшості пацієнтів із позитивним *BRCA1/2*-мутаційним статусом лікуванням першої лінії є хіміотерапія препаратами платини (винятком є Німеччина де частіше призначають бевацизумаб + хіміотерапію). Рідше за платинову хіміотерапію та бевацизумаб+хіміотерапія, як препарат першої лінії використовують олапаріб (незважаючи на те, що він затверджений, як препарат підтримуючої терапії), ще рідше неплатинову хіміотерапію та найрідше монотерапію бевацизумабом (Audibert et al., 2017). Із ряду вищенаведених засобів окремої уваги заслуговує олапаріб, що належить до групи інгібіторів PARP.

Олапаріб, рукапаріб, нірапаріб — фармакологічні препарати, інгібітори PARP (poly ADP-ribose polymerase), що доводять свою ефективність у боротьбі із *BRCA1/2* асоційованим РЯ. Розглянемо принцип дії цієї групи препаратів, аби переконатися у їх високій специфічності.

Полі АДФ-рибозо полімерази — сімейство ферментів відповідальних за приєднання розгалужених ланцюгів АДФ-рибози до білків. Фер-

менти переносять декілька молекул АДФ-рибозилу із кількох молекул НАД⁺ на залишки глютамату та лізину білків акцепторів (Hassa et al., 2008; Liul et al., 2010). PARP1 — одна із шести полімераз сімейства і вона активується під час ексцизійної репарації основ. Її роль полягає у розпізнаванні місця з видаленою нуклеотидною основою на одній з ниток ДНК, приєднання до цього місця за допомогою «цинкових пальців» та початку приєднання полі-АДФ-рибози до власної молекули та гістонів біля місця розриву, тим самим залучаючи до нього білки (XRCC1, ДНК полімераза β, ДНК лігаза III) (Roy et al., 2016), що продовжать процес ексцизійної репарації основ (Liul et al., 2010; D'Amours et al., 1999).

Відповідно до вищенаведеного, інгібітори PARP блокують процес репарації і в результаті цей невиправлений дефект призводить до ще однієї поломки під час реплікації у S фазі — однокінцевого двониткового розриву (single-ended double-strand break) (Heacock et al., 2010) (рис. 2) (Sunada et al., 2018).

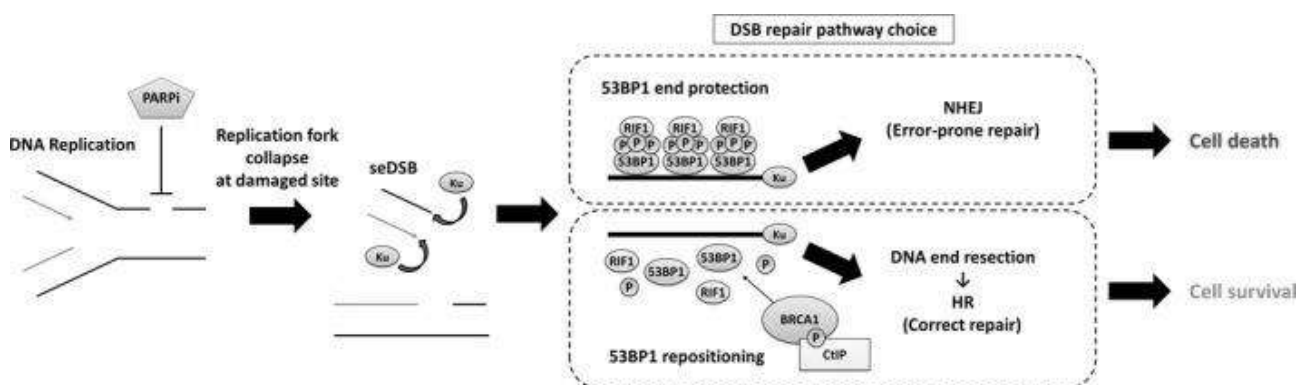


Рис. 2. Створений інгібітором PARP дефект у нитці ДНК призводить до колапсу реплікаційної вилки та виникненню однокінцевого двониткового розриву (seDSB), після чого клітина може вдаватися до одного з двох варіантів ремонту: а) негомологічного з'єднання кінців (NHEJ) та б) ремонту шляхом гомологічної рекомбінації (HR). Перший варіант неодмінно призводить до смерті клітини. Другий варіант потребує білка BRCA1.

Виправлення цього дефекту можливе лише шляхом репарації через гомологічну рекомбінацію. Проте білки BRCA1, BRCA2 виконують ключову роль у цьому процесі і їх відсутність (у пацієнтів з позитивним *BRCA1/2*-мутаційним статусом) змушує клітину вдаватися до негомологічного з'єднання кінців (NHEJ). Такий шлях корисний для з'єднання звичайних двониткових розривів, проте у випадку із однокінцевим двонитковим розривом він призводить до хромосо-

мних аберацій, геномної нестабільності та у підсумку до смерті клітини. Здатність інгібіторів PARP (та лікарських засобів взагалі) використовувати присутні недоліки і дефекти у відновленні ДНК називають «синтетичною летальністю» (Sunada et al., 2018).

Були проведені дослідження із застосуванням PARP інгібіторів у однокомпонентній терапії РЯ. Доцільно навести деякі дані II фаз різноманітних досліджень. 1) Gelmon et al. — дослі-

дження у якому використовувався олапаріб 400 мг двічі на день; показники ORR (objective response rate — відсоток пацієнтів, у яких встановлена часткова або повна відповідь, цебто зменшення або зникнення новоутворення) серед пацієток із: а) наявністю мутації у генах *BRCA* та платино-чутливим РЯ — 60%; б) відсутністю мутації у генах *BRCA* та платино-чутливим РЯ — 50%; в) наявністю мутації у генах *BRCA* та платино-резистентним РЯ — 33%; г) відсутністю мутації у генах *BRCA* та платино-резистентним РЯ — 4% (Gelmon et al., 2011; Morgan et al., 2018). 2) ARIEL2 — дослідження із 600 мг рукапарібу двічі на добу із показниками ORR серед пацієток з платино-

чутливим РЯ та позитивним *BRCA*-мутаційним статусом — 80% (Oza et al., 2017; Morgan et al., 2018). Щоправда, вищенаведені дослідження мають найкращі показники ORR, хоча й більшою мірою розкривають різницю між результатами лікування пацієнтів з мутацією генів *BRCA* та пацієнтів без аномалій цих генів.

Інші дослідження, вже із використанням PARP інгібіторів у якості підтримуючої терапії та оцінкою PFS (progression-free survival — кількість часу, яку проживає пацієнт під час і після лікування, разом узяті, з хворобою без погіршення) (www.cancer.gov, 2019) показали наступні результати (табл. 1, 2):

Таблиця 1. Результати дослідження ARIEL3, що використовувало PARP інгібітор рукапаріб в якості препарату підтримуючої терапії.

Дослідження : ARIEL3 (Coleman et al., 2017; Morgan et al., 2018)	пацієнти із наявністю мутацій у генах <i>BRCA</i>	жінки хворі на карциному з дефіцитом гомологічної рекомбінації (без <i>BRCA</i> мутацій)	ITT(intention to treat)* population
PFS (у місяцях) рукапаріб порівняно з плацебо	16,6 проти 5,4	13,6 проти 5,4	10,8 проти 5,4

Таблиця 2. Дослідження NOVA, що використовувало нірапаріб в якості препарату підтримуючої терапії.

Дослідження NOVA (Morgan et al., 2018)	пацієнти із наявністю мутацій у генах <i>BRCA</i>	жінки хворі на серозну карциному з дефіцитом гомологічної рекомбінації(без <i>BRCA</i> мутацій)	пацієнти без мутацій у генах <i>BRCA</i>
PFS (у місяцях) нірапаріб проти плацебо	21 проти 5,5	12,9 проти 3,8	9,3 проти 3,9

Примітка. *ITT — включення усіх рандомізованих пацієнтів у групі (препарат або плацебо) незалежно від їх відповідності критеріям входження, дотримання протоколу, подальшого відкликання. Такий показник дозволяє уникнути надто оптимістичної оцінки ефективності, враховуючи можливість недотримання усіх терапевтичних вимог, раптового припинення лікування, як це буває у реальній практиці. (Fisher et al., 1990).

Результати досліджень підтверджують безумовну необхідність встановлення мутаційного статусу генів *BRCA*, перш ніж призначити інгібітор PARP, а також доводить їх ефективність у випадку позитивного *BRCA*-мутаційного статусу, принаймні, як препарату підтримуючої терапії.

Дослідження, що стосуються пошуку та впровадження нових препаратів та схем терапії *BRCA1/2* асоційованого раку яєчників. Дослідження, що стосуються інгібіторів PARP, все ще тривають. Вивчаються їх взаємодія і ефективність з іншими препаратами, ефек-

тивність у якості монотерапії та підтримуючої терапії. Досліджуються нові формули (талазопаріб, флузопаріб, веліпаріб). (https://clinicaltrials.gov, 2019)

Наразі триває дослідження в якому перевіряється ефективність рукапарібу та ніволюмабу в якості підтримуючої терапії після відповіді на платинову хіміотерапію. Ідея полягає в тому, що численні пошкодження ДНК викликані платиновою хіміотерапією та інгібітором PARP у поєднанні з мутацією у генах *BRCA1/2* проявляються в антигенній структурі пухлинної клітини, що мо-

жна використати для проведення імунотерапевтичного лікування. В ролі імунотерапевтичного агента виступає ніволумаб — інгібітор PD-1 (programmed cell death protein 1 — рецептор на поверхні Т-лімфоцитів, що в разі приєднання ліганда пригнічує диференціацію Т-лімфоцитів та продукцію γ-інтерферону, що пригнічує Т-клітинну активність), який підвищує Т-клітинну відповідь на пухлинні клітини (<https://clinicaltrials.gov>, 2019; Penaloza-MacMaster et al., 2017; Rajan et al., 2016).

Не викликає сумніву наявність інтересу до лікування *BRCA1/2*-асоційованого РЯ, що згодом призведе до розширення знань та умінь в цій області. Тому, аби бути сучасними і не впускати можливості, що відкриті зараз і відкриються в майбутньому, слід серйозно поставитися

до питання економічно обґрунтованого призначення тестування на *BRCA1/2*-мутаційний статус, з охопленням якомога більшої кількості носіїв мутації.

Перспективи пов'язані із запобіганням розвитку раку яєчників у жінок із позитивним *BRCA1/2* мутаційним статусом

Радикальні методи: сальпінго-офоректомія. Перед тим як розглянути первентивні заходи, звернемося до інформації, щодо ризику виникнення РЯ у жінок носіїв мутацій у генах *BRCA1/2*. Нижче буде наведено результати з трьох джерел (табл. 3) (Marchetti et al., 2014; Chen et al., 2007, Antoniou et al., 2003):

Таблиця 3. Дані стосовно ризиків розвитку РЯ у жінок-носіїв мутації у гені *BRCA1* або *BRCA2*. Розраховувався сукупний ризик розвитку захворювання до 70 років.

Тип дослідження / автор	Ризик розвитку РЯ для осіб з мутацією <i>BRCA1</i>	Ризик розвитку РЯ для осіб з мутацією <i>BRCA2</i>
PCS/Mavaddat N et al.	59 %	16,5 %
MA/Chen S. et al.	40 %	18 %
MA/Antoniou A. Et al.	39 %	11 %

Примітка. PCS (prospective cohort study) — проспективне когортне дослідження; MA — мета аналіз.

Чотири дослідження, які оцінювали HR (hazardous ratio — співвідношення ризиків; в даних дослідженнях — відношення ризику захворювання на РЯ або РМЗ, пацієнтів з мутацією *BRCA1* або *BRCA2*, яким було проведено ризик-редукційну двобічну сальпінго-офоректомію, до пацієнтів з мутацією *BRCA1* або *BRCA2*, яким не проводили дану маніпуляцію у проміжок часу до 70 років), продемонстрували схожі результати та встановили зменшення ризику приблизно на 80 %. (табл. 4, 5, 6, 7) (Tschernichovsky et al., 2017; Domchek et al., 2010; Finch et al., 2014;

Marchetti et al., 2014; Rebbeck et al., 2009). Із цих досліджень — дослідження Domchek et al. та Rebbeck et al. також показало зниження ризику розвитку і РМЗ, в залежності від наявності попередньої історії РМЗ чи відсутності такої, на 50 % та 65 % (в середньому), відповідно (табл. 4) (Domchek et al., 2010, Rebbeck et al., 2009). У роботі Marchetti et al. розраховувався і ризик для носіїв мутації *BRCA1* або *BRCA2* окремо (табл. 6).

Таблиця 4. Дані дослідження, що визначало відношення ризиків пацієнок носіїв мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* (усіх мутаційно позитивних разом узятих та окремо пацієнок з мутацією у гені *BRCA1* і окремо з мутацією у гені *BRCA2*) захворювання на РЯ або РМЗ після проведеної двобічної сальпінго-офоректомії з урахуванням попередньої історії РМЗ.

Domchek et al.	<i>BRCA1/BRCA2</i>		<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	РЯ HR	РМЗ HR	РЯ HR	РМЗ HR	РЯ HR	РМЗ HR
Без РМЗ в анамнезі	0,12-0,69	0,37-0,79	0,12-0,82	0,41-0,96	—	0,16-0,82
В анамнезі РМЗ	0,04-0,59	0,56-1,77	0,04-0,63	0,54-1,89	—	0,31-3,98

Примітка. HR — співвідношення ризиків.

Таблиця 5. Дані дослідження, що визначало відношення ризиків пацієнок носіїв мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* захворіти на РЯ або РМЗ після проведеної двобічної сальпінго-офорекомії.

Rebbeck et al.	<i>BRCA1/BRCA2</i>	
	РЯ	РМЗ
Hazard ratio (95% CI)	0,12-0,39	0,37-0,65

Таблиця 6. Дані мета-аналізу, що ґрунтувався на 3 проспективних дослідженнях та розраховував відношення ризиків окремо пацієнок носіїв мутацій у гені *BRCA1* та окремо у гені *BRCA2* захворіти на РЯ або РМЗ після проведеної двобічної сальпінго-офорекомії.

Marchetti et al.	РЯ	
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Hazard ratio (95 % CI)	0,12-0,32	0,02-1,91

Таблиця 7. Дані дослідження, що визначало відношення ризиків пацієнок носіїв мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* захворіти на РЯ після проведеної двобічної сальпінго-офорекомії.

Finch et al.	<i>BRCA1/BRCA2</i>
HR РЯ (95% CI)	0,13-0,30

Примітка. HR — співвідношення ризиків.

Проте, оптимізм від цих результатів зменшується під впливом інших досліджень, що вивчають зв'язок хірургічної менопаузи та гіпоестрогенізму із підвищенням ризиків розвитку коронарної хвороби серця, гіперліпідемії, обструктивних хвороб легень, когнітивних дисфункцій, деменції, паркінсонізму та остеопорозу (Rossa et al., 2007; Rossa et al., 2008; Rossa et al., 2016). І чим молодша жінка, що підлягає втручанню, тим вище будуть відповідні ризики. Усунення цих ризиків потребує впровадження замісної гормоно-терапії, а питання її безпечності по відношенню до ризику розвитку РМЗ, хоч і порушене, проте потребує подальших досліджень. Також заслуговує на увагу питання про появу симптомів сексуальної дисфункції, які не полегшуються від застосування замісної гормоно-терапії (Finch et al., 2014). Можливі альтернативи: 1) профілактична сальпінгектомія з відкладеною офорекомією; 2) інтенсивний скринінг; 3) хемопрфілактика (Tschernichovsky et al., 2017). Перший варіант має, як свої переваги так і недоліки. Серед переваг — значне зменшення проявів гіпоестрогенізму в інтервалі між сальпінгектомією та офорекомією і зменшення ризиків розвитку хвороб пов'язаних з хірургічною менопаузою за рахунок відкладення офорекомії на більш пізній строк, загальне поліпшення якості життя у порівнянні з ризикоредукційною двобічною сальпінг-офорекомією. Серед недоліків: збільшення ризиків розвитку РЯ та РМЗ кожні 5 років відкладення, збільшення смертності за рахунок проведення двох операцій замість однієї, збільшення терміну спо-

стереження та догляду за пацієнтом (Tschernichovsky et al., 2017; Harmsen et al., 2016). Дві наступні альтернативи будуть розглянуті у пунктах нижче.

Хемопрфілактика та інтенсивний скринінг. В якості хемопрфілактики використовуються оральні контрацептиви. Дані про зменшення ризику захворіти на РЯ серед загальної популяції жінок використовуючих оральні контрацептиви, привернули увагу дослідників, результатом чого стала публікація мета-аналізу на основі 18 досліджень, стосовно ризиків для носіїв мутації *BRCA1/2*. Було проаналізовано 2855 випадків РМЗ та 1503 випадки РЯ та виявлено зменшення відносного ризику (RR — relative risk or risk ratio; в даному дослідженні — відношення вірогідності захворювання на РЯ жінок-носіїв мутації, що приймають оральні контрацептиви, до вірогідності захворювання тих, що не приймають) в середньому вдвічі (RR — 0,5) але натомість ризик розвитку РМЗ збільшився в середньому на 13 % (RR — 1,13), хоча, ця частина дослідження потребує додаткових роз'яснень і оновлення даних, оскільки в одних дослідженнях RR становив 0,88, а в інших — 1,45. Проте можна стверджувати, що препарати, що випускалися до 1975р. дійсно збільшували ризик розвитку РМЗ — середній RR 1,47 при даних в межах 1,06–2,04. Дані ж стосовно препаратів більш пізнього періоду такі: RR — 1,17 в інтервалі 0,74–1,86, тому потребують додаткових досліджень і роз'яснень, для того, аби остаточно щось стверджувати (Iodice et al., 2010).

Крім оральних контрацептивів, потенційно, можливе використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), вітаміну D та фенретидину. Черга отримання більш чіткої статистичної інформації, належить майбутнім дослідженням. Зазначимо лише, що невеликі дози аспірину проявили здатність пригнічувати ріст РЯ (Li et al., 2016) і теоретичні розрахунки проведені для носіїв мутації гену *BRCA1/2* припускають можливість запобігання розвитку РЯ у одного з 8–13 пацієнтів приймаючих препарат (Tsoref et al., 2014). Зважаючи на невелику вартість та інші позитивні ефекти (профілактична дія стосовно серцево-судинних захворювань, колоректального раку та деяких інших видів раку) (Bosetti et al., 2011), доцільно розглянути питання про користь від включення його (аспірину) до схем первентивної терапії.

Вітамін D демонстрував сповільнення прогресування епітеліального РЯ у доклінічних дослідженнях (Liu et al., 2016). Також встановлено зв'язок між зниженням концентрації 25-гідроксिवітаміну D викликаного поліморфізмом у гені, що впливає на його експресію та підвищенням вразливості до РЯ. Проте наступні дослідження виявилися суперечливими та не досягли статистичної значущості (Yin et al., 2011).

Фенретиніод продемонстрував індукцію апоптозу та антипроліферативний ефект на клітини карциноми яєчника, у доклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Було висловлено припущення про можливість потенціювання ефектів платинової хіміотерапії (Supino et al., 1996).

Досліджень ефективності вітаміну D у пацієнтів з мутацією генів *BRCA1/2* не проводилося. Дослідження фенретиніоду в якості первентивного агента для людей з високим ризиком розвитку РЯ в яке були включені носії мутації генів *BRCA1/2* було розпочато 2004 року, проте не вдалося знайти його висновків у відкритому доступі (<https://clinicaltrials.gov>, 2019).

Інтенсивний скринінг, як альтернативний метод профілактики РЯ, має свої недоліки. Серед головних — відсутність чітких даних про зменшення рівня смертності завдяки скринінгу та використання результатів скринінгу для відкладання сальпінгооваріектомії ще на рік, в той час як при наступному дослідженні вже може бути виявлено новоутворення (U.S. Food and Drug Administration, 2019). Наразі, найбільш дослідженим вважається ROCA-MMS (The Risk of Ovarian Cancer Algorithm multimodal screen-

ing) — алгоритм розрахунку ризику РЯ в основі якого лежить визначення рівня СА-125 (білок, концентрація якого значно підвищується у більшості випадків РЯ), віку жінки, ризику розвитку РЯ та статусу менопаузи для встановлення в залежності від цих даних категорії ризику РЯ (нормальний ризик, проміжний, високий). Визначивши категорію, лікар може одразу направити жінку на обстеження, також, на основі цієї інформації він визначає, як часто жінці слід проходити скринінг (при нормальному ризику — раз на рік, при високому та проміжному — тричі на рік). СА-125 тест у ROCA-MMS також має свої відмінності від звичайного. Він визначає індивідуальний базальний рівень СА-125 та його зміни у часі, що більш практично для ранньої діагностики РЯ, на відміну від простого встановлення концентрації у звичайному тесті СА-125 (www.therocatest.co.uk, 2019). На офіційному сайті ROCA зазначається, що жінкам з мутаціями у *BRCA*-генах рекомендоване видалення яєчників, і ROCA-MMS у таких може бути опцією лише на короткий період, поки жінка не стане готовою до видалення яєчників (www.therocatest.co.uk, 2019). Дослідження UKTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) вивчало вплив ранньої скринінгової діагностики на смертність від РЯ. Були оприлюднені наступні дані: із 50 640 пацієток віднесених до MMS-скринінгу (на основі ROCA) було виявлено 338 (0,7 %) випадків РЯ, із цих жінок 148 (0,29 %) померли від РЯ; у групі трансвагінального ультразвукового скринінгу, що налічувала 50 639 досліджуваних виявлено 314 (0,6 %) випадки РЯ, із яких 154 (0,3 %) стали фатальними; у нескринінговій групі із 101 359 учасниками виявлено 630 (0,6 %) випадків РЯ, із них 347 (0,34 %) випадки закінчилися смертю від РЯ (Jacobs et al., 2016). Як ми бачимо, визначного зниження смертності не відбулося.

У будь-якому разі, очевидним залишається факт нагальної необхідності у визначенні якомога більшої кількості носіїв мутації у генах *BRCA1/2*, аби підвищити їх шанси запобігти розвитку РЯ та РМЗ.

Світовий досвід стосовно проведення скринінгу мутацій у генах *BRCA1/2* та мінімізації матеріальних витрат. Можливості застосування програм прогнозування ймовірності носійства мутантних алелей генів *BRCA1/2*. Станом на сьогодні, розроблено і впроваджено в медичну практику комп'ютерні програми розрахунку ризику розвитку РМЗ та РЯ на основі

сімейної історії хвороб та анамнезу життя. Більшість з них, дають змогу розрахувати ймовірність носійства мутації у генах *BRCA1/BRCA2*, що використовується у медичній практиці генетичними консультаціями для доцільного призначення ПЛР досліджень на визначення *BRCA1/BRCA2* мутаційного статусу.

Згідно дослідження 2012 року серед населення Гонконгу, найкращі показники мали моделі BRCAPRO та BOADICEA. Для оцінки ефективності будувалися ROC-криві (receiver operating

characteristic) — івідношення чутливості до специфічності виражене на графіку з порогом вірогідності — 10 % (якщо програма вказувала менше 10 % — пацієнт вважався як такий, що не несе мутації, якщо більше 10 % — як такий, що несе мутацію) для кожної моделі (Kwong et al., 2012).

Числові значення чутливості та специфічності для жінок при 10 % порозі вірогідності (табл. 4) (Kwong et al., 2012).

Таблиця 8. Показники чутливості та специфічності при прогнозуванні мутаційного статусу для моделей BRCAPRO та BOADICEA. Поріг вірогідності — 10 %.

Модель/Показник	Чутливість	Специфічність
BRCAPRO	73,7 %	79,8 %
BOADICEA	68,4 %	78,9 %

Також за допомогою ROC-кривих було порівняно ефективність алгоритмів Penn II, BOADICEA, Manchester score system (далі MSC) та Myriad у визначенні ймовірності носійства мутації у генах *BRCA1/2* для українських пацієнтів з РМЗ та без нього. Найбільш точними визнано алгоритми BOADICEA та MSC. Крім того на основі дослідження були запропоновані пороги вірогідності для різних груп пацієнтів представлені у таблиці нижче (табл. 5) (Рибченко та ін., 2017) (для демонстрації рівня ефективності найнижчий рядок міститиме числові показники AUC (area under the curve — площа під кривою) — чим якісніший прогноз тим ближче його AUC до 1, значення 0,5 відповідає вгадуванню).

Таблиця 9. Рекомендовані пороги вірогідності та відповідні їм показники AUC при визначенні вірогідностей носійства мутацій у генах *BRCA1/2* для моделей BOADICEA та MSC.

Поріг вірогідності	Пацієнти без РМЗ (≥ 1 випадків РМЗ серед родичів)		Хворі на РМЗ		Хворі на РМЗ з обтяженим сімейним анамнезом	
	для <i>BRCA1</i>	для <i>BRCA1/2</i>	для <i>BRCA1</i>	для <i>BRCA1/2</i>	для <i>BRCA1</i>	для <i>BRCA1/2</i>
BOADICEA	0,4 %	1,3 %	6,7 %	9 %	7,7 %	9 %
AUC	0,95	0,96	0,92	0,89	0,86	0,81
MCS	5 балів	12 балів	5 балів	13 балів	6 балів	13 балів
AUC	0,92	0,96	0,94	0,93	0,79	0,82

Застосування програм розрахунку ризику розвитку РМЗ та РЯ дозволяє більш доцільно призначати генетичні тести на визначення *BRCA1/2*-мутаційного статусу.

Дослідження методом яких було визначення мутаційного статусу генів *BRCA1/2* та відповідні висновки і рекомендації. У 2010 році була опублікована стаття у EPMA Journal, яка об'єднувала багато робіт із визначення найбільш розповсюджених мутацій для більшості Європейських країн і деяких популяцій. Там

була розміщена статистика стосовно деяких сусідніх країн, що буде наведена нижче.

Дослідження у Польщі із залученням 364 жінок з РЯ виявило 49 пацієток з мутацією в одному з генів *BRCA1* або *BRCA2* (13,5 %). Паралельно, 46 з 364 пацієток було класифіковано як тих, хто має сімейний рак яєчників (наявність серед родичів першого та другого ступеню РЯ або РМЗ до 50 років). Із них у 20 (43,5 %) було виявлено мутацію. Також було перевірено окремо, інші 177 пацієток із обтяженим сімей-

ним анамнезом і серед них мутацію виявили у 58 (32,8 %). Серед них 43 (74,13 %) були носіями мутації 5382insC у гені *BRCA1*. Рекомендація цього дослідження — пропонувати генетичне тестування на мутації генів *BRCA1/2*, принаймні, жінкам, що вже захворіли на РЯ та тим хто має родичів-носіїв мутації у *BRCA1/2* генах (Menkiszak et al., 2003).

Також, дослідження проведені в Росії встановили, що з 290 пацієнтів хворих на РЯ, у північно-західному регіоні, 28 (9,7 %) мали мутацію 5382insC, 2 (0,7 %) — мутацію 4153delA, 3 (1 %) — мутацію 185delAG у гені *BRCA1* та у одного — мутацію 6174delT у гені *BRCA2*. А тестування 64 пацієнтів з південного регіону виявило 11 (17,2 %) носіїв мутації 5382insC та одного носія мутації 185delAG. Висновок дослідження стверджував необхідність проведення скринінгу мутацій 5382insC, 185delAG та 4153delA у гені *BRCA1* для усіх хворих на РЯ та для родичів тих, у кого результат виявиться позитивним (Suspitsin et al., 2009).

Дослідження популяції євреїв ашкеназі виявило ризик носійства мутації у генах *BRCA1/2* серед усієї популяції приблизно 2 %. А серед 208 жінок із РЯ, 86 (41,3 %) виявилися носіями мутації у генах *BRCA1/2*. З них 64 % мали історію раку яєчників серед членів сім'ї. Інші 28 % носіїв не мали такої (решті були невідомі данні про онкологічні захворювання у своїй сім'ї). Це дослідження має значення, оскільки наразі в Україні проживає 67 тис. євреїв, а за даними 1959 року їх було 840,3 тис. і різке скорочення їх популяції відбувалося, як за рахунок іміграції, так і за рахунок асиміляції. Євреї у більшості проживають у містах; станом на 2001 рік найбільші єврейські громади зафіксовані в Києві, Одесі, Дніпропетровську. Також, серед усіх євреїв абсолютну більшість складають євреї-ашкеназі, що зважаючи на ефект засновника мутації (вважається, що три найпоширеніші у популяції мутації генів *BRCA1/2* виникли у давнього предка і були збережені у їх замкнутій спільноті та вилилися у високу вірогідність носійства мутації серед даної популяції) має бути враховано при генетичному консультуванні (Moslehi et al., 2000).

Заключення

У даному огляді розглянуто проблему раку яєчників асоційованого з мутаціями у генах *BRCA1/2* та акцентовано увагу на необхідності визначення мутаційного статусу генів *BRCA1/2* для якомога більшої кількості носіїв даної патології. На користь даного погляду у статті наведено аргументи, що узагальнено полягають в наступному: 1) дослідження стосовно частки *BRCA1/2*-асоційованих випадків РЯ серед Українських пацієнтів представлені в недостатній кількості (але такі дослідження були проведені у багатьох інших країнах та містять висновки, які можуть бути корисними для нас); 2) за кордоном також були проведені та наразі проводяться дослідження стосовно специфічного лікування *BRCA1/2*-асоційованого РЯ; 3) дослідження були проведені і стосовно профілактики *BRCA1/2*-асоційованого РЯ; 4) розроблено алгоритми прогнозування носійства мутації у генах *BRCA1/2*, які можна використовувати для цільового призначення генетичного тесту на визначення мутаційного статусу особи; 5) більшість досліджень і рекомендацій на цю тему стосуються РМЗ, а не РЯ. Очевидно, що вирішення, а багато в чому і запозичення досвіду дослідників цієї теми з подолання вищенаведених питань, дозволило б покращити систему охорони здоров'я. Але для цього необхідно провести власні дослідження, які б дозволили включити їх у якості рекомендацій в офіційні документи.

Перелік літератури:

1. Antoniou A., Pharoah P. D. P., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkoski K., Kallioniemi O.-P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D. G., Easton D. F. 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. *American Journal of Human Genetic.* 2003. Vol. 72, №. 5. P. 1117–1130. doi: 10.1086/375033.
2. Kwong A., Connie H. N. Wong, Dacita T. K. Suen, Co M., Kurian A. W., West D. W., Ford J. M. Accuracy of BRCA1/2 Mutation Prediction Models for Different Ethnicities and Genders: Experience in a Southern Chinese Cohort. *World Journal of Surgery.* 2012. Vol. 36, № 4. P. 702–713. doi: 10.1007/s00268-011-1406-y.

3. Audibert C., Perlaky A., Stuntz M., Glass D. Variability in the therapeutic management of advanced ovarian cancer patients: a five-country survey of oncologists. *Drug Design Development and Therapy*. 2017. Vol. 11. P. 3471–3479. doi: 10.2147/DDDT.S151420.
4. Baert A., Depuydt J., Van Maerken T., Poppe B., Malfait F., Storm K., van den Ende J., Van Damme T., De Nobele S., Perletti G., De Leeneer K., Claes K. B. M., Vral A. Increased chromosomal radiosensitivity in asymptomatic carriers of a heterozygous BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res*. 2016. Vol. 18. P. 52. doi: 10.1186/s13058-016-0709-1.
5. Bosetti C., Rosato V., Gallus S., Cuzick J., La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: A quantitative review to. 2011. *Ann. Oncol*. 2012. Vol. 23, № 6. P. 1403–1415. doi: 10.1093/annonc/mds113.
6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 11. P. 1329–1333. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
7. L Coleman R., M Oza A., Lorusso D., Aghajanian C., Oaknin A., Dean A., Colombo N., I Weberpals J., Clamp A., Scambia G., Leary A., W Holloway R., Amenedo Gancedo M., C Fong P., C Goh J., M O'Malley D., K Armstrong D., Garcia-Donas J., M Swisher E., Floquet A., E Konecny G., A McNeish I., L Scott C., Cameron T., Maloney L., Isaacson J., Goble S., Grace C., C Harding T., Raponi M., Sun J., K Lin K., Giordano H., A Ledermann J. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10106. P. 1949–1961. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6).
8. Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves G. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008. Vol. 371, № 9609. P. 303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
9. D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G. G. Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem. J*. 1999. Vol. 342 (Pt. 2). P. 249–268.
10. Demogines A., East A. M., Lee J., Grossman S. R., Sabeti P. C., Paull T. T., Sawyer S. L. Ancient and recent adaptive evolution of primate non-homologous end joining genes. *PLoS Genet*. 2010. Vol. 6, № 10:e1001169. doi : 10.1371/journal.pgen.1001169.
11. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., Evans D. G., Lynch H. T., Isaacs C., Garber J. E., Neuhausen S. L., Matloff E., Eeles R., Pichert G., Van't Veer L. J., Tung N., Weitzel J. N., Couch F. J., Rubinstein W. S., Ganz P. A., Daly M. B., Olopade O. I., Tomlinson G., Schildkraut J., Blum J. L., Rebbeck T. R. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010. Vol. 304, № 9. P. 967–975. doi: 10.1001/jama.2010.1237.
12. Easton D. F., Bishop D. T., Ford D., Crockford G. P. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American Journal of Human Genetic*. 1993. Vol. 52, № 4. P. 678–701.
13. Fedorenko Z. P., Hulak L. O., Mykhaylovych Y. Y., Goroh E. L., Rizhov A. U., Sumkina O. V., Kutsenko L. B. Cancer in Ukraine, 2016-2017: morbidity, mortality, indicators of oncology service action. *Bulletin of the National cancer register of Ukraine*. 2018. № 19 [in Ukrainian] / Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й., Горох Є. Л., Рижов А. Ю., Сумкіна О. В., Куценко Л. Б. Рак в Україні, 2016–2017: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 2018. № 19.
14. Finch A., Metcalfe K. A., Chiang J. K., Elit L., McLaughlin J., Springate C., Demsky R., Murphy J., Rosen B., Narod S. A. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 121, № 1. P. 163–168. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.326.
15. Finch A., Lubinski J., Moller P., Singer C. F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maehle L., Ghadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W. D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H. T., Neuhausen S., Metcalfe K. A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S. A. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 32. P. 1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.19.
16. Fisher L. D., Dixon D. O., Herson J., Frankowski R. K., Hearron M. S., Peace K. E. Intention to treat in clinical trials. In: Peace KE, editor. *Statistical issues in drug research and development*. New York: Marcel Dekker. 1990. P. 331–350.
17. Gelmon K. A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol*. 2011. Vol. 12, № 9. P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
18. Gorodetska I., Serga S., Levkovich N., Lahuta T., Ostapchenko L., Demydov S., Anikusko N., Cheshuk V., Smolanka I., Sklyar S., Polenkov S.,

- Boichenko O., Kozeretska I. The frequency of BRCA1 founder mutation c.5266dupC (5382insC) in breast cancer patients from Ukraine. Hereditary cancer in clinical practice. *BioMedCentral*. 2015. Vol. 13. P. 19. doi: 10.1186/s13053-015-0040-3.
19. Harmsen M. G., Inthout J., Arts-de Jong M., Hoogerbrugge N., Massuger L. F., Hermens R. P., de Hullu J. A. Salpingectomy with delayed oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: Estimating ovarian cancer risk. *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127, № 6. P. 1054–1063. doi: 10.1097/AOG.0000000000001448.
 20. Hassa P. O., Hottiger M. O. The diverse biological roles of mammalian PARPs, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases. *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 3046–3082.
 21. Heacock M. L., Stefanick D. F., Horton J. K., Wilson S. H. Alkylation DNA damage in combination with PARP inhibition results in formation of S-phase-dependent double-strand breaks. *DNA Repair (Amst)*. 2010. Vol. 9, № 8. P. 929–936. doi: 10.1016/j.dnarep.2010.05.007.
 22. Searching request on a clinical trials aggregation website for the key words: ovarian cancer + nivolumab. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Ovarian+Cancer&term=nivolumab&cntry=&state=&city=&dist=> (last accessed: 01.07.2019).
 23. Searching request on a clinical trials aggregation website for the key words: ovarian cancer + parp. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Ovarian+Cancer&term=parp&cntry=&state=&city=&dist=> (last accessed: 01.07.2019).
 24. Searching request on a clinical trials aggregation website for the key words: fenretidine. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098800?term=fenretinide&draw=3&rank=29> (last accessed: 01.07.2019).
 25. Website of the National cancer institute of the USA. Column: dictionary; searching request: progression free survival. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival> (last accessed: 01.07.2019).
 26. Official website of the screening program ROCA. URL: <https://www.therocatest.co.uk/roca-test/patient-faqs/> (last accessed: 01.07.2019).
 27. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., Feroce I., Bonanni B., Radice P., Bernard L., Maisonneuve P., Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2010. Vol. 46, № 12. P. 2275–2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
 28. Jacobs I. J., Menon U., Ryan A., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Kalsi J. K., N Amso N., Apostolidou S., Benjamin E., Cruickshank D., Crump D. N., Davies S. K., Dawney A., Dobbs S., Fletcher G., Ford J., Godfrey K., Gunu R., Habib M., Hallett R., Herod J., Jenkins H., Karpinskyj C., Leeson S., Lewis S. J., Liston W. R., Lopes A., Mould T., Murdoch J., Oram D., Rabideau D. J., Reynolds K., Scott I., Seif M. W., Sharma A., Singh N., Taylor J., Warburton F., Widschwendter M., Williamson K., Woolas R., Fallowfield L., McGuire A. J., Campbell S., Parmar M., Skates S. J. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10022. P. 945–956. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6.
 29. Kitsera N. I., Shparyk Y. V., Bilynskyi B. T., Tryl O. V., Mashalyga M. S., Oleksiak O. O., Karchmar T. B., Kosenko E. T., Lukvetskiy H. O., Dovganyk I. O., Kashyn O. I., Sholoh A. V. Analysis of mutations in BRCA1/2 gene in patient with family/ hereditary breast cancer from Lviv region (Ukraine). *Oncology*. 2012. Vol. 14, №1. P. 44–49 [in Ukrainian] / Кіцера Н. І., Шпарик Я. В., Білінський Б. Т., Тріль, О. В., Маша-лига, М. С., Олексяк, О. О., Качмар Т. Б., Косенко Е. Т., Лукавецький Н. О., Довганик І. О., Кашин О. І., Шолох А. В. Аналіз мутацій у генах у хворих на сімейний/спадковий рак молочної залози, які проживають у Львівській області. *Онкологія*. 2012. Вип. 14, № 1. С. 44–49.
 30. Liu J. F., Silver D. P. PARP Inhibitors: Science and Current Clinical Development. *Current Opinion in Oncology*. 2010. Vol. 22, № 6. P. 567–572. doi: 10.1097/CCO.0b013e32833edbf8.
 31. Li L., Mao X., Qin X., Zhou M., Xing H., Dong F., Jiang X., Zhuang W. Aspirin inhibits growth of ovarian cancer by upregulating caspase 3 and downregulating bcl-2. *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 12, № 1. P. 93–96. doi: 10.3892/ol.2016.4607.
 32. Liu L., Hu Z., Zhang H., Hou Y., Zhang Z., Zhou G., Li B. Vitamin D postpones the progression of epithelial ovarian cancer induced by 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene both in vitro and in vivo. *Onco Targets Ther.* 2016. Vol. 9. P. 2365–2375. doi: 10.2147/OTT.S100581.
 33. Mavaddat N., Peock S., Frost D., Ellis S., Platte R., Fineberg E., Evans G. D., Izatt L., Eeles R. A., Adlard J., Davidson R., Eccles D., Cole T., Cook J., Brewer C., Tischkowitz M., Douglas F., Hodgson S., Walker L., Porteous M. E., Morrison P. J., Side L. E., Kennedy M. J., Houghton C., Donaldson A., Rogers M. T., Dorkins H., Miedzybrodzka Z., Gregory H., Eason J., Barwell J., McCann E., Murray A., Antoniou A. C., Easton D. F. EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013. Vol. 105, Iss. 11. P. 812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095.
 34. Marchetti C., De Felice F., Palaia I., Perniola G., Musella A., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P. B. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: A meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014. Vol. 14. P. 150. doi: 10.1186/s12905-014-0150-5.

35. Menkiszak J., Gronwald J., Górski B., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Foszczyńska-Kłoda M., Haus O., Janiszewska H., Perkowska M., Brozek I., Grzybowska E., Zientek H., Góźdz S., Kozak-Klonowska B., Urbański K., Miturski R., Kowalczyk J., Pluzańska A., Niepsuj S., Koc J., Szwiec M., Drosik K., Mackiewicz A., Lamperska K., Strózyk E., Godlewski D., Stawicka M., Waško B., Bebenek M., Rozmiarek A., Rzepka-Górska I., Narod S. A., Lubiński J. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 106, Iss. 6. P. 942–945. doi: 10.1002/ijc.11338.
36. Morgan R. D., Clamp A. R., Evans D. G., Edmondson R. J., Jayson G. C. PARP inhibitors in platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Hemotherapy and Pharmacology*. 2018. Vol. 81, № 4. P. 647–658. doi: 10.1007/s00280-018-3532-9.
37. Moslehi R., Chu W., Karlan B., Fishman D., Risch H., Fields A., Smotkin D., Ben-David Y., Rosenblatt J., Russo D., Schwartz P., Tung N., Warner E., Rosen B., Friedman J., Brunet J. S., Narod S. A. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2000. Vol. 66, № 4. P. 1259–1272. doi: 10.1086/302853.
38. Oza A. M., Tinker A. V., Oaknin A., Shapira-Frommer R., McNeish I. A., Swisher E. M., Ray-Coquard I., Bell-McGuinn K., Coleman R. L., O'Malley D. M., Leary A., Chen L. M., Provencher D., Ma L., Brenton J. D., Konecny G. E., Castro C. M., Giordano H., Maloney L., Goble S., Lin K. K., Sun J., Raponi M., Rolfe L., Kristeleit R. S. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecologic Oncology*. 2017. Vol. 147, Iss. 2. P. 267–275. doi: 10.1016/j.ygy.2017.08.022.
39. Penaloza-MacMaster P. CD8 T-cell regulation by T regulatory cells and the programmed cell death protein 1 pathway. *Immunology*. 2017. Vol. 151, Iss. 2. P. 146–153. doi: 10.1111/imm.12739.
40. Pfeffer M. C., Ho N. B., Singh T. K. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 293–298. doi: 10.21873/cgp.20040.
41. Prakash R., Zhang Y., Feng W., Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2 and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. Vol. 7, № 4. doi: 10.1101/cshperspect.a016600.
42. Rajan A., Kim C., Heery C. R., Guha U., Gully J. L. Nivolumab, anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody immunotherapy: Role in advanced cancers. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2016. Vol. 12, № 9. P. 2219–2231. doi: 10.1080/21645515.2016.1175694.
43. Rebbeck T. R., Kauff N. D., Domcheck S. M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2009. Vol. 101. P. 80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
44. Rocca W. A., Bower J. H., Maraganore D. M., Ahlskog J. E., Grossardt B. R., de Andrade M., Melton L. J. 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007. Vol. 69, № 11. P. 1074–1083. doi: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6.
45. Rocca W. A., Bower J. H., Maraganore D. M., Ahlskog J. E., Grossardt B. R., de Andrade M., Melton L. J. 3rd. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008. Vol. 70, № 3. P. 200–209.
46. Rocca W. A., Gazzuola-Rocca L., Smith C. Y., Grossardt B. R., Faubion S. S., Shuster L. T., Kirkland J. L., Stewart E. A., Miller V. M. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin. Proc*. 2016. Vol. 91, № 11. P. 1577–1589. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.002.
47. Roy R., Chun J., Powell S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2016. Vol. 12 № 1. P. 68–78. doi: 10.1038/nrc3181.
48. Rybchenko L. A., Bychkova H. M., Stefanovych H. V., Zahartseva L. M., Klymenko S. V. Algorithm for determination of genetic predisposition to development breast's cancer in women who have undergo isonic radiation's exposure due to the accident on Chernobyl atomic power station (guidelines) [in Ukrainian], Kyiv, 2016, 27 p. / Рибченко Л. А., Бичкова Г. М., Стефанович Г. В., Захарцева Л. М., Клименко С. В. Алгоритм визначення генетичної схильності до розвитку раку молочної залози у жінок, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС (методичні рекомендації), Київ, 2016, 27 с.
49. Sasieni P. D., Duffy S. W., Cuzick J. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial. *Lancet*. 2016. Vol. 387, Iss. 10038. P. 2602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30847-9.
50. Satoh M. S., Lindahl T. Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature*. 1992. Vol. 356. P. 356–358.

51. Seeliger K., Dukowic-Schulze S., Wurz-Wildersinn R., Pacher M., Puchta H. BRCA2 is a mediator of RAD51- and DMC1-facilitated homologous recombination in *Arabidopsis thaliana*. *New Phytologist*. 2012. Vol. 193, Iss. 2. P. 364–375. doi: 10.1111/j.1469-8137.2011.03947.x.
52. Sunada S., Nakanishi A., Miki Y. Crosstalk of DNA double-strand break repair pathways in poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor treatment of breast cancer susceptibility gene 1/2-mutated cancer. *Cancer Science*. 2018. Vol. 109, № 4. P. 893–899. doi: 10.1111/cas.13530.
53. Supino R., Crosti M., Clerici M., Warlters A., Cleris L., Zunino F., Formelli F. Induction of apoptosis by fenretinide (4HPR) in human ovarian carcinoma cells and its association with retinoic acid receptor expression. *Int. J. Cancer*. 1996. Vol. 65, № 4. P. 491–497. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<491::AID-IJC17>3.0.CO;2-D.
54. Suspitsin E. N., Sherina N. Y., Ponomarova D. N., Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Gorodnova T. V., Zaitseva O. A., Yatsuk O. S., Togo A. V., Tkachenko N. N., Shiyarov G. A., Lobeiko O. S., Krylova N. Y., Matsko D. E., Maximov S. Y., Urmancheyeva A. F., Porhanova N. V., Imyaninov E. N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. BioMed-Central. 2009. Vol. 7, № 1. P. 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
55. Tschernichovsky R., Goodman A. Risk-reducing strategies for ovarian cancer in BRCA mutation carriers: a balancing act. *The Oncologist*. 2017. Vol. 22 № 4. P. 450–459. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0444.
56. Trapp O., Seeliger K., Puchta H. Homologs of breast cancer genes in plants. *Front Plant Sci*. 2011. Vol. 2, № 19. P. 1–17. doi: 10.3389/fpls.2011.00019.
57. Tsoref D., Panzarella T., Oza A. Aspirin in Prevention of Ovarian Cancer: Are we at the Tipping Point? *Jornal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol. 106, № 2. doi: 10.1093/jnci/djt453.
58. Yin L., Grandi N., Raum E., Haug U., Arndt V., Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2011. Vol. 121, №. 2. P. 369–375. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.023.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2020.

Прийнята до друку 22.05.2020

SCREENING FOR MUTATIONS IN *BRCA1* AND *BRCA2* GENES AND RELATED PERSPECTIVES FOR THE HEALTHCARE SYSTEM

Y. O. Tabaliuk¹, L. A. Rybchenko², B. T. Klimuk², S. V. Klymenko²

¹ Bogomolet's National Medical University
Ukraine, 01601, Kyiv
boulevard Tarasa Shevchenko, 13

² State Institution «National Research Center
for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»
Ukraine, 02000, Kyiv, Uriya Illenko str., 53

In the article there were looked some aspects of the knowledge regarding mutations in *BRCA1* *BRCA2* genes that have been accumulated since the first report on role of these genes in the development of breast and ovarian cancer. Most of them have practical worth related to the detection of mutations, as well as the prevention and treatment of associated ovarian cancer (the article focuses specifically on ovarian cancer, conditioned to relatively less amount of information on this pathology). There has been paid attention to the rational assignment of a genetic test on the presence of mutations in BRCA genes.

Keywords: ovarian cancer, mutations in *BRCA1* *BRCA2* genes, screening of the presence mutations in *BRCA1* *BRCA2* genes.