

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ГЕНА *BRCA1* ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ю.Г. Паяниди, П.М. Абрамов, Н.Н. Гокадзе, М.Н. Тихоновская,
М.Э. Эсенова, К.И. Жордания**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, и выяснить, как часто гиперметилирование промотора встречается у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ), носителей герминальных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также определить, насколько актуален анализ гиперметилирования промотора *BRCA1/2* для внедрения в клиническую практику.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных найденных в *Pubmed* статей по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Анализ международной литературы показал, что метилирование промотора *BRCA* у больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ и РЯ встречается редко, хотя при РМЖ выявляется несколько чаще и варьирует между сайтами CpG.

Заключение. Анализ метилирования *BRCA* может быть использован в качестве экономически эффективного предварительного скрининга для исключения герминальных мутаций генов *BRCA* и как маркер для предсказания чувствительности к препаратам платины и ингибиторам PARB, а также для прогнозирования выживаемости больных раком яичников.

Ключевые слова: мутации, гиперметилирование промотора, гены *BRCA1/2*, рак яичников, рак молочной железы.

THE ROLE OF GENETIC AND EPIGENETIC DISORDERS OF *BRCA1* GENE FUNCTIONING IN OVARIAN AND BREAST CANCERS

**Yu.G. Payanidi, N.N. Abramov, N.N. Gokadze, M.N. Tikhonovskaya,
M.E. Esenova, K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature and to investigate how often promoter hypermethylation occurs in patients with breast and ovarian cancers, in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* genes germline mutations, as well as to determine the relevance of the analysis of *BRCA1/2* promoter hypermethylation for implementing it into clinical practice.

Materials and methods. The review comprises the data obtained from foreign and Russian scholarly articles found in *PubMed* on the subject, published over the past 10 years.

Results. Analysis of international literature revealed that *BRCA* promoter methylation in patients with *BRCA*-associated breast and ovarian cancers occurs rarely, though is somewhat more common in breast cancer and varies at CpG sites.

Conclusion. Analysis of *BRCA* methylation can be used as cost-efficient preliminary screening for exclusion of germline *BRCA* genes mutations and as a marker for prediction of sensitivity to platinum-based agents and PARB inhibitors, as well as for the prognosis of ovarian cancer survival.

Keywords: mutations, promoter hypermethylation, *BRCA1/2* genes, ovarian cancer, breast cancer/

Как известно, рак яичников (РЯ) относится к достаточно агрессивным формам онкологической патологии, а, к сожалению, результаты

ранней диагностики и терапии заболевания пока не очень впечатляют. Это связано с отсутствием типичной симптоматики при ранних

стадиях процесса, несовершенством скрининга, малой чувствительностью опухоли-ассоциированных маркеров и, конечно же, с нашими скудными познаниями в этиопатогенезе заболевания. Удельный вес больных с I–II стадиями заболевания от числа пациенток со впервые выявленным диагнозом на 2017 г. не превышал 40%. В преобладающем количестве наблюдений больные РЯ начинают получать специфическое лечение именно III и IV стадий болезни (58,9%), что, естественно, сказывается на уровне выживаемости [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, общее число умерших от РЯ ежегодно будет увеличиваться. Что касается России, если в 2015 г. этот показатель составлял 7789 женщин, то, по предварительным данным, к 2035 г. эта цифра возрастет до 8668 чел.

На сегодняшний день считается, что так называемый рак яичников — диагноз, включающий в себя как злокачественные эпителиальные опухоли яичников, так и рак маточной трубы и брюшины. Это связано с опубликованными сравнительно недавно данными о происхождении некоторых форм РЯ из эпителия маточных труб. В частности, уже считается доказанным, что первоисточником низкодифференцированной аденокарциномы (high-grade) является именно фимбриальный отдел маточной трубы, или так называемая серозная трубная интраэпителиальная карцинома (СТИК). Убедительным доказательством трубного происхождения преобладающей части серозного РЯ является работа J. Duce и соавт., в которой авторы продемонстрировали идентичность профилей геномных нарушений серозного high-grade рака и СТИК, представив результаты полногеномного секвенирования и анализ количества копий микродиссецированных участков поражений маточных труб (сигнатуры p53, СТИК и карциномы маточной трубы) 9 пациенток [2]. Большинство ассоциированных с опухолью альтераций были представлены в клетках СТИК, включая *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* или *PTEN*. Анализируя развитие СТИК, установили, что сигнатура p53 и СТИК являются предшественниками карциномы яичников, а для перехода СТИК в инвазивную сероз-

ную карциному яичников, которая затем быстро метастазирует, требуется временной интервал порядка 7 лет.

Следует признать, что, несмотря на нарастающее количество экспериментальных исследований и их потенциальных возможностей, еще не до конца известны происхождение и патогенез других гистологических форм РЯ. В настоящее время уже существуют весьма перспективные направления, в частности, основанные на молекулярно-генетических исследованиях, способствующие более тщательному изучению этого заболевания.

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований явилось открытие генов *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1), выявление мутаций которых на сегодняшний день стало уже рутинным. Считается, что 5–15% случаев РМЖ и РЯ возникает в результате герминальных мутаций этих генов [3–5].

Герминальные мутации генов *BRCA* увеличивают риск развития в течение жизни РМЖ на 40–80% и риск развития РЯ — на 30–40% [3–5]. Кроме того, встречаются другие канцерогенные aberrации генов *BRCA* при РМЖ и РЯ, включая соматические мутации, потерю гетерозиготности и гиперметилирование промотора [5, 6]. Предполагалось, что гиперметилирование промотора *BRCA* происходит исключительно при спорадических формах РМЖ и РЯ и редко встречается у пациентов с герминальными мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2*, хотя этот вопрос досконально не изучался, а уровень доказательности отдельных исследований был ограничен. Тем не менее эта парадигма может иметь большое значение для клинической практики, например, служить своеобразным дополнительным тестом для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2* в случае метилирования промотора. Поэтому основная задача исследователей на сегодняшний день — выяснить, как часто гиперметилирование промотора встречается у больных РМЖ и РЯ носителей герминальных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также определить, насколько актуален анализ гиперметилирования промотора *BRCA1/2* для внедрения в клиническую практику.

Частота гиперметилирования промотора *BRCA1* при РМЖ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*

Метилирование промотора *BRCA1* было продемонстрировано в 0,0–63,9% случаев РМЖ среди носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, что отражено в 11 исследованиях [7, 8]. В большинстве из них сообщалось о низкой частоте встречаемости метилирования промотора *BRCA1* у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, больных РМЖ (< 5%), в то время как в нескольких исследованиях метилирование промотора *BRCA1* встречалось значительно чаще [8].

В самом большом исследовании было показано, что метилирование промотора *BRCA1* варьирует в пределах 2,8–63,9% в зависимости от целевого сайта CpG [8]. С учетом результатов всех проведенных в этом направлении исследований установлено, что гиперметилирование промотора *BRCA1* было обнаружено по меньшей мере в 3,6% наблюдений РМЖ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*.

В семи исследованиях изучали метилирование промотора *BRCA1* у больных sporadическим РМЖ. При этом метилирование промотора было обнаружено в 5,8–35,7% случаев [7, 8]. Эти исследования также показали, что метилирование промотора *BRCA1*, по-видимому, выше при тройном негативном РМЖ (17,7–34,9%) [7]. Попытка использования метилирования промотора *BRCA1* для исключения наличия герминальных мутаций генов *BRCA1/2* при обнаружении метилирования (истинно положительные результаты: *BRCA1/2*-ассоциированный РМЖ без метилирования; истинно негативные результаты: sporadический РМЖ без метилирования) с учетом данных всех известных на сегодняшний день исследований показала, что чувствительность составила не более 96,4%, а специфичность — не более 23,1% [7, 8]. Интересно, что в своем исследовании Vos и соавт. (2017) показали один сайт CpG, расположенный на chr17: 41277395, который чаще метилируется у больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ по сравнению со sporadическими формами [8]. Предполагается, что метилирование этого сайта

может использоваться для выявления *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ. В двух исследованиях помимо метилирования промотора определяли потерю гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity). При этом все опухоли с наличием метилирования промотора *BRCA1* были LOH-отрицательными [9].

Частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA1* при РЯ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*

Метилирование промотора *BRCA1* встречалось в 0,0–5,3% случаях РЯ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*; данные основаны на результатах семи проведенных исследований [10–12]. Пять исследований показали, что частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA1* составила 0%, при этом самое крупное из них включало 37 больных *BRCA1/2*-ассоциированным РЯ. В исследовании Rzepecka и соавт. (2012) частота метилирования составила 2,6% (1/38 опухолей) [11], а в исследовании Skytte и соавт. (2011) — 6,7% (1/15 опухолей) [10]. Таким образом, с учетом результатов всех проведенных исследований можно отметить, что частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA1* у больных *BRCA1/2*-ассоциированным РЯ составляет 1,1% [10, 11].

В пяти проведенных исследованиях авторы показали, что частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA1* у больных sporadическим РЯ составила от 12,3 до 22,5% [11, 12]. На основании этих данных предполагается, что наличие метилирования промотора *BRCA1* у больных РЯ может быть использовано для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, при этом чувствительность составит 98,9%, а специфичность — 14,7% [11, 12].

Частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA2* при РМЖ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*

Частота встречаемости метилирования промотора *BRCA2* изучалась в трех исследованиях, которые показали, что она составила 0,0–66,7%

среди больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ [8, 13, 14]. В самом крупном исследовании Vos и соавт. (2017) показали, что частота метилирования промотора составляет 8,3–66,7% и зависит от исследуемого сайта CpG [8]. Анализируя результаты всех известных исследований, стоит отметить, что гиперметилирование промотора *BRCA2* было обнаружено в 5,3% случаев РМЖ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*. Два исследования, изучавшие метилирование промотора *BRCA2* у больных sporadическим РМЖ, показали, что его частота составила 0,0–12,5% [8, 13].

Таким образом, как показали результаты всех проведенных в этом направлении исследований, наличие метилирования промотора *BRCA2* у больных РМЖ может быть использовано для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, при этом чувствительность составит не более 58,3%, а специфичность — 7,6% [8, 13]. Интересно, что в своем исследовании Vos и соавт. (2017) обнаружили более частое метилирование сайтов CpG, расположенных в chr13: 32889621, chr13: 32889836, chr13: 32889672, chr13: 32889683 и chr13: 2889608 у больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ по сравнению со sporadическим [8]. Наличие метилирования на этих сайтах CpG может быть использовано для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2*. Исследование по изучению потери гетерозиготности (ЛОН) показало, что в единственном случае с метилированием промотора *BRCA2* отсутствовала потеря гетерозиготности — ЛОН [14].

Частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA2* при РЯ у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2*

Анализ результатов шести исследований (наибольшая выборка $n = 25$) показал, что метилирование промотора *BRCA2* у больных *BRCA1/2*-ассоциированным РЯ обнаружено не было (0,0% (0/51)) [14–16]. В пяти из этих исследований также изучалось метилирование промотора *BRCA2* у больных sporadическим РЯ, при этом оно было выявлено в 0,0–50,0% случаев [15, 16]. Однако следует отметить, что

в исследование с самой высокой частотой выявления метилирования (50,0%) вошли только два случая sporadического РЯ. При использовании метилирования промотора *BRCA2* для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2* чувствительность может составить 100% (51/51), а специфичность — 0,6% (2/346) [15, 16].

Обсуждение

Анализ имеющихся на сегодняшний день в мировой литературе исследований показал, что гиперметилирование промотора *BRCA1* встречается по меньшей мере в 3,6% *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ и в 1,1% *BRCA1/2*-ассоциированного РЯ, а гиперметилирование промотора *BRCA2* — в 5,3% *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ и 0% *BRCA1/2*-ассоциированного РЯ. То есть гиперметилирование промотора *BRCA* в принципе редко встречается у больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ и РЯ, но все же при РМЖ несколько чаще, чем при РЯ. Кроме того, при РМЖ метилирование промотора *BRCA2* встречается чаще, чем метилирование промотора *BRCA1*, поэтому наличие метилирования промотора *BRCA1* может быть использовано для исключения герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, при этом чувствительность составит не более 96,4 и 98,9%, а специфичность — не более 23,1 и 14,7% для РМЖ и РЯ соответственно. Для метилирования промотора *BRCA2* чувствительность будет не более 58,3 и 100%, специфичность — не более 7,6 и 0,6% для РМЖ и РЯ соответственно. Однако эти результаты следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку они базируются на анализе отдельных исследований, которые значительно различаются по популяции, размеру выборки, типу опухолей, по использованным методам анализа метилирования и мутаций (различия в качестве исходного материала, целевых сайтов CpG или экзонов, порог уровня метилирования, принимаемого за гиперметилирование), а также по качеству и риску погрешности.

В выбранных исследованиях в целом отмечаются ограниченная степень анализа метилирования с различиями в целевых CpG и неполный

анализ мутаций. Интересно, что исследования с наиболее обширным анализом метилирования и мутаций, а также с относительно большим размером выборки показывают отсутствие метилирования промотора *BRCA* у больных *BRCA*-ассоциированным РЯ [12, 16]. Более того, эти исследования имеют относительно ограниченные погрешности по сравнению с исследованиями, которые показывают большое количество случаев гиперметилирования промотора у больных с *BRCA*-ассоциированными заболеваниями. Поэтому частота встречаемости гиперметилирования промотора *BRCA* у носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2* может быть недооценена. Из-за ограниченных данных в настоящее время не идентифицированы конкретные сайты CpG, которые, вероятнее всего, подвергаются метилированию у больных *BRCA*-ассоциированными заболеваниями. Vos и соавт. (2017), Daniels, Burghel и соавт. (2016) показали, что частота метилирования значительно варьирует между сайтами CpG в *BRCA1* и *BRCA2*, а также, что некоторые сайты CpG чаще метилируются у больных *BRCA1/2*-ассоциированным по сравнению со спорадическим РМЖ [8, 17].

Корреляция между метилированием *BRCA* и экспрессией генов

В многочисленных исследованиях показано, что метилирование промотора *BRCA1* может привести к снижению уровня мРНК и белка у больных РМЖ и РЯ как механизм соматической инактивации *BRCA1*, функционально эквивалентный скрытой герминальной мутации этого гена [10, 16]. Тем не менее, в соответствии с данными The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network, метилирование конкретных сайтов CpG в промоторах *BRCA1* и *BRCA2* показало в целом слабые корреляции с уровнями мРНК (самый высокий коэффициент корреляции Спирмена — $-0,333$ и $-0,124$ для *BRCA1* и *BRCA2* соответственно) (Dnez-Villanueva, et al., 2015) [18]. Для метилирования *BRCA2* связь с экспрессией генов и дефицитом гомологичной рекомбинации изучена хуже [19].

Метилирование *BRCA* и парадигма герминальных мутаций

Более низкие уровни метилирования промотора, которые в целом наблюдаются при *BRCA*-ассоциированном раке, можно попытаться объяснить тем, что все *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли показывают общую нестабильность генома из-за функциональной потери *BRCA1* или *BRCA2* [20, 21]. Гаплонедостаточность *BRCA* снижает способность ДНК к репарации и увеличивает нестабильность генома. Кроме того, увеличение пролиферации и изменение числа копий также отмечаются в нормальной ткани молочной железы у здоровых носителей мутаций генов *BRCA1/2*, в то время как метилирование обнаруживается редко [22]. Таким образом, считается, что *BRCA1/2*-ассоциированный канцерогенез в основном обусловлен мутациями, тогда как метилирование генов-супрессоров играет только вторичную роль или возникает как побочный эффект [23]. Тем не менее другие исследования показали нарастание уровня метилирования промотора *BRCA* и других генов в нормальной ткани молочной железы и фаллопиевых труб у здоровых носительниц мутаций генов *BRCA1/2* [8]. Кроме того, гиперметилирование промотора *BRCA* наблюдалось у больных РМЖ с сохранением гетерозиготности, хотя эти данные ограничены. То есть, возможно, метилирование промотора *BRCA* стимулирует канцерогенез в субпопуляции носителей *BRCA* [9, 14].

Значение гиперметилирования промотора *BRCA* для клинической практики и перспективы развития

Подобные исследования очень перспективны и имеют большое практическое значение. Первоначально анализ метилирования промотора *BRCA* был предложен в качестве экономически выгодного предварительного скрининга, позволяющего исключить герминальные мутации генов *BRCA*, аналогично скринингу при синдроме Линча-2 (анализ метилирования *MLH1*), ставшего уже рутинным [24]. Более высокая частота встречаемости метилирования промотора *BRCA* наблюдается при

спорадических формах заболевания, чем при *BRCA*-ассоциированных, хотя большие различия при этом не наблюдались. Метилирование промотора *BRCA1* встречается при РМЖ в 5–36% случаев и при РЯ — в 11–89% случаев [12, 14].

Недавно было установлено, что механизмы дефицита гомологичной рекомбинации могут различаться в зависимости от этнической принадлежности. Так, у кавказского этноса преобладают мутации гена *BRCA1*, а у негроидной расы — метилирование промотора *BRCA1* [25]. Метилирование промотора *BRCA2* в целом при РМЖ было зарегистрировано в 0–44% случаев, а при РЯ — в 0–98,7% случаев [8, 14, 16].

Однако следует отметить, что данные по метилированию промотора *BRCA2* являются более спорными, поскольку они не подтверждены исследованиями TCGA, которые часто рассматриваются как «золотой стандарт» в этой области. Более того, метилирование промотора *BRCA* встречается чаще, чем соматические и герминальные мутации этих генов при РМЖ и РЯ, и сам анализ метилирования обходится дешевле, чем выявление мутаций [26]. Тем не менее следует понимать, что выявление метилирования *BRCA* полностью не исключает наличия мутаций этих генов. То есть нельзя ожидать от диагностики 100% чувствительности, поскольку у некоторых носителей мутаций генов *BRCA1/2* РМЖ или РЯ могут развиваться спорадически. Вероятно, в этих опухолях будет выявляться метилирование.

Также следует отметить, что утрата функции генов *BRCA*, включая герминальные и соматические мутации, очень интересна для выбора тактики лечения больных РМЖ и РЯ (подразумевается применение химиотерапии и PARB-ингибиторов [от англ. Poly (ADP-ribose) polymerase]). Установлено, что ответ на действие PARB-ингибиторов в целом зависит от дефицита гомологичной рекомбинации и не ограничивается только герминальными мутациями генов *BRCA1/2*. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что на сегодняш-

ний день показания к применению PARB-ингибиторов в лечении РМЖ и РЯ значительно расширились. В частности, было показано, что РЯ при наличии метилирования *BRCA1* более чувствителен к PARB-ингибиторам. Однако сообщения о действии платиносодержащих препаратов при лечении РЯ с метилированием *BRCA1* противоречивы. Для РМЖ с метилированием *BRCA2* чувствительность к химиотерапии препаратами платины, а также PARB-ингибиторами изучена недостаточно.

Подводя итог, можно отметить, что анализ метилирования *BRCA* может быть использован в качестве экономически эффективного предварительного скрининга для исключения герминальных мутаций генов *BRCA* и как маркер для предсказания чувствительности к препаратам платины и ингибиторам PARB, а также для прогнозирования выживаемости больных РЯ [26, 27]. Однако, поскольку частоты метилирования варьируют между сайтами CpG, необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить, какие именно сайты CpG являются оптимальными для выявления спорадических и *BRCA*-ассоциированных карцином и какие сайты CpG лучше всего прогнозируют ответ на лечение.

Заключение

Анализ международной литературы показал, что метилирование промотора *BRCA* у больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ и РЯ встречается редко, хотя при РМЖ несколько чаще и варьирует между сайтами CpG. Тем не менее изученные материалы исследований показали большие различия в методологии ограниченного в целом анализа метилирования и мутаций, в связи с чем метилирование генов *BRCA* у больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ и РЯ может быть не полностью учтено, а, следовательно, метилирование и мутации не могут быть такими взаимоисключающими, как принято считать. Это особенно важно в клинической практике, где анализ утраты функции генов *BRCA* необходим при лечении больных РМЖ и РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жордания К.И., Гокадзе Н.Н., Савостикова М.В., Краснощечкова Г.И., Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю.* Диагностическая значимость маркеров p53, p16, wt1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников // Онкогинекология. — 2019. — № 1 (29). — С. 28–35.
2. *Ducie J., Dao F., Considine M.* Molecular analysis of high-grade serous ovarian carcinoma with and without associated serous tubal intra-epithelial carcinoma // *Nat. Commun.* 2017;8(1):990.
3. *Roy R., Chun J., Powell S.N.* BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:68–78. — URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3181>).
4. *Paul N.W., Banerjee M., Michl S.* Captious certainties: makings, meanings and misreadings of consumer-oriented genetic testing // *J. Immun. Genet.* 2014;5:81–87. — URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-013-0172-y>).
5. *Vos S., Van der Groep P., Van der Wall E., Van Diest P.J.* Hereditary Breast Cancer Syndromes: Molecular Pathogenesis and Diagnostics. — eLS. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2015. — URL: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470015902.a0005375>).
6. *Sun C., Li N., Ding D., Weng D., Meng L., Chen G., Ma D.* The role of BRCA Status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis // *PLoS One.* 2014;9:e95285. — URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095285>. *Moschetta M., George A., Kaye S.B., Banerjee S.* BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer // *Ann. Oncol.* 2016;27:1449–1455. — URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw142>).
7. *Severson T.M., Peeters J., Majewski I., Michaut M., Bosma A., Schouten P.C., Chin S.-F., Pereira B., Goldgraben M.A., Bismeyer T., et al.* BRCA1-like signature in triple negative breast cancer: molecular and clinical characterization reveals subgroups with therapeutic potential // *Mol. Oncol.* 2015;9:1528–1538. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.010>).
8. *Vos S., Moelans C.B., van Diest P.J.* BRCA promoter methylation in sporadic versus BRCA germline mutation-related breast cancers // *Breast Cancer Res.* 2017;19:64. — URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-017-0856-z>).
9. *Tung N., Miron A., Schnitt S.J., Gautam S., Fettes K., Kaplan J., Yassin Y., Buraimoh A., Kim J.-Y., Sz6sz A.M., et al.* Prevalence and predictors of loss of wild type BRCA1 in estrogen receptor positive and negative BRCA1-associated breast cancers // *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R95. — URL: <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2776>).
10. *Skytte A.-B., Waldstrom M., Rasmussen A.A., Cruger D., Woodward E.R., Kolvraa S.* Identification of BRCA1-deficient ovarian cancers // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011;90:593–599. — URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01121.x>).
11. *Rzepecka I.K., Szafron L., Stys A., Bujko M., Plisiecka-Halasa J., Madry R., Osuch B., Markowska J., Bidzinski M., Kupryjanczyk J.* High frequency of allelic loss at the BRCA1 locus in ovarian cancers: clinicopathologic and molecular associations // *Cancer Genet.* 2012;205:94–100. — URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergen.2011.12.005>).
12. *Patch A.-M., Christie E.L., Etemadmoghadam D., Garsed D.W., George J., Fereday S., Nones K., Cowin P., Alsop K., Bailey P.J., et al.* Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer // *Nature.* 2015;521:489–494. — URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14410>).
13. *Kontorovich T., Cohen Y., Nir U., Friedman E.* Promoter methylation patterns of ATM, ATR, BRCA1, BRCA2 and P53 as putative cancer risk modifiers in Jewish BRCA1/BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009;116:195–200. — URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-0121-3>).
14. *Dworkin A.M., Spearman A.D., Tseng S.Y., Sweet K., Toland A.E.* Methylation not a frequent ‘second hit’ in tumors with germline BRCA mutations // *Fam. Cancer.* 2009;8:339–346. — URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-009-9240-1>).
15. *Gras E., Cortes J., Diez O., Alonso C., Matias-Guiu X., Baiget M., Prat J.* Loss of heterozygosity on chromosome 13q-q14, BRCA-2 mutations and lack of BRCA-2 promoter hypermethylation in sporadic epithelial ovarian tumors // *Cancer.* 2001;92:787–795.
16. *Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K., Zhang W.* Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer // *JAMA.* 2011;306:1557. — URL: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1456>).
17. *Daniels S.L., Burghel G.J., Chambers P., Al-Baba S., Connley D.D., Brock I.W., Cramp H.E., Dotsenko O., Wilks O., Wyld L., et al.* Levels of DNA methylation vary at CpG sites across the BRCA1 promoter, and differ according to triple negative and «BRCA-Like» status, in both blood and tumour DNA // *PLoS One.* 2016;11(7):e0160174. — URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160174>).

18. Dnez-Villanueva A., Mallona I., Peinado M.A. Wanderer, an interactive viewer to explore DNA methylation and gene expression data in human cancer // *Epigenet. Chromatin*. 2015;8:22. — URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s13072-015-0014-8>).
19. Li Z., Heng J., Yan J., Guo X., Tang L., Chen M., Peng L., Wu Y., Wang S., Xiao Z., et al. Integrated analysis of gene expression and methylation profiles of 48 candidate genes in breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* 2016;160:371–383. — URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-4004-8>.
20. Sedic M., Skibinski A., Brown N., Gallardo M., Mulligan P., Martinez P., Keller P.J., Glover E., Richardson A.L., Cowan J., et al. Haploinsufficiency for *BRCA1* leads to cell-type-specific genomic instability and premature senescence // *Nat. Commun.* 2015;6:7505. — URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8505>.
21. Václavík T., Gymez-Lypez G., Setiain F., Bueno J.M.G., Machas J.A., Barroso A., Urioste M., Esteller M., Benítez J., Osorio A. DNA repair capacity is impaired in healthy *BRCA1* heterozygous mutation carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;152:271–282. — URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3459-3>).
22. Rennstam K., Ringberg A., Cunliffe H.E., Olsson H., Landberg G., Hedenfalk I. Genomic alterations in histopathologically normal breast tissue from *BRCA1* mutation carriers may be caused by *BRCA1* haploinsufficiency // *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(1):78–90. — URL: <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.20723>).
23. Suijkerbuijk K.P.M., Fackler M.J., Sukumar S., van Gils C.H., van Laar T., van der Wall E., Vooij M., van Diest P.J. Methylation is less abundant in *BRCA1*-associated compared with sporadic breast cancer // *Ann. Oncol.* 2008;19:1870–1874. — URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn409>).
24. Lips E.H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L.E., Hogervorst F.B.L., Imholz A.L.T., Wesseling J., Rodenhuis S., Nederlof P.M. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with *BRCA1*-mutation carriers // *Br. J. Cancer*. 2013;108:2172–2177. — URL: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.144>).
25. Polak P., Kim J., Braunstein L.Z., Karlic R., Haradhavala N.J., Tiao G., Rosebrock D., Livitz D., Kobbler K., Mouw K.W., et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer // *Nat. Genet.* 2017;49:1476–1486. — URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3934>.
26. Moschetta M., George A., Kaye S.B., Banerjee S. *BRCA* somatic mutations and epigenetic *BRCA* modifications in serous ovarian cancer // *Ann. Oncol.* 2016;27:1449–1455. — URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw142>).
27. Veeck J., Ropero S., Setien F., Gonzalez-Suarez E., Osorio A., Benítez J., Herman J.G., Esteller M. *BRCA1* CpG island hypermethylation predicts sensitivity to poly (adenosine iphosphate)-ribose polymerase inhibitors // *J. Clin. Oncol.* 2010;28:e563–e564. — URL: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1010>).

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Абрамов Павел Михайлович, аспирант лаборатории молекулярной биологии вирусов НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: pavel.abr.mbf@gmail.com

Abramov Pavel M., PhD student (Biol.), Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: pavel.abr.mbf@gmail.com

Гокадзе Надежда Несторовна, аспирант отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Gokadze Nadezda N., Post-graduate student of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Опухоли придатков матки

Эсенова Мээрим Эсеновна, аспирант отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: m.esenovna@mail.ru

Esenova Meerim E., Post-graduate student of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: m.esenovna@mail.ru

Тихоновская Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: rommary03@mail.ru

Tikhonovskaya Maria N., PhD, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: rommary03@mail.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru