

3. Drake, M. J., et al., Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. Neurourol Urodyn, 2018. 37(S6): p. S50-S60.

4. Сиваков, А. В., et al., Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А. Экспериментальная и клиническая урология 2016. № 2 p. 88-93.

5. Coyne, K. S., et al., The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. BJU Int, 2009. 104 (3): p. 352-60.

6. Аль-Шукри, С. Х., Кузьмин И. В., Шабудина Н. О., Клинико-уродинамические параллели при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря: результаты 341 наблюдения. Вестник урологии, 2017: p. 12-18.

7. Филипова, Е. С. и др. Гиперактивный мочевой пузырь: Уродинамические особенности гиперактивности детрузора в зависимости от причины нарушений мочеиспускания. Урология, 2021. 3: p. 39-44.

8. Прощенко, О. М., Урогенітальні розлади у жінок репродуктивного віку, які перенесли радикальні операції з приводу міоми матки, - оптимізація діагностичного алгоритму. Репродуктивное здоровье женщины, 2020. № 5 (45): p. 29-32.

НАШ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ БЕЛАРУСИ

**Савоневич Е. Л.¹, Степура Т. Л.¹, Горустович О. А.¹, Кулик О. А.²,
Матвейчик Н. В.²**

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь

²УЗ «Гродненская университетская клиника», г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Важный клинический аспект проблемы наследственной предрасположенности к раку яичников на сегодняшний день – доступность диагностики герминальных мутаций в генах, ассоциированных с развитием опухолей репродуктивной системы. Носительство наследственного дефекта в генах системы репарации ДНК требует модификации лечебных мероприятий [1]. В частности, убедительные данные получены для гена BRCA1, наследственные мутации в котором обуславливают резистентность опухоли к таксанам и высокую чувствительность к препаратам платины и PARP-ингибиторам [2]. Таким образом, молекулярно-генетический анализ в данном случае становится компонентом индивидуализации химиотерапии. Выявление мутации в генах BRCA1/2 позволяет индивидуализировать лекарственную терапию новообразований, а также предупреждать развитие

полинеоплазий. Однако в настоящее время в большинстве случаев ДНК-диагностика проводится пациенткам, имеющим косвенные клинические признаки наследственной формы рака, к которым относятся молодой возраст заболевания (до 40 лет включительно), отягощенный семейный онкоанамнез (наличие рака молочной железы и/или рака яичников в 1 линии родства) и первично-множественные формы поражения репродуктивных органов [3]. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности данного подхода в нашем регионе.

Цель – разработка подходов к выявлению носителей мутации в генах BRCA1 и BRCA2 на основе данных о распространенности и спектре герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 у пациенток с раком яичников в западном регионе Беларуси.

Материалы и методы. Работа основана на анализе клинικο-морфологических данных, онкологического семейного анамнеза и результатов молекулярно-генетического тестирования пациенток с раком яичников, которые проходили лечение в Гродненской университетской клинике. В исследуемую группу были включены 479 женщин с карциномой яичников после хирургического лечения, независимо от возраста и семейного анамнеза, обследованные на наличие мутаций в генах BRCA1/2. Критериями включения в исследование были славянское происхождение, постоянное проживание на территории Гродненской области, патоморфологически подтвержденный диагноз рака яичников, наличие данных о семейном онкоанамнезе и получение информированного согласия на проведение молекулярно-генетического тестирования и обработку персональных данных. Изучение семейного анамнеза проводилось методом прямого анкетирования участниц исследования. В образцах ДНК из венозной крови был выполнен анализ мутаций с.5266dupC, с.4035delA, с.5251C>T, с.181T>G, с.676delT, с.68_69delAG, с.3700_3704delGTAAA, с.1687C > T, с.3756_3759delGTCT в гене BRCA1 и с.658_659delGT, с.7910_7914delCCTTT, с.3847_3848delGT, с.5946delT в гене BRCA2. Исследование выполнено при поддержке БРФФИ-РФФИ № M20P-400 «Новые мутации в генах наследственного рака молочной железы и яичников у пациенток в Республике Беларусь».

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток на момент установления диагноза рака яичников составил 55 ± 11 лет (от 25 до 83 лет). У всех женщин, включенных в исследование, злокачественные новообразования в яичниках имели эпителиальное происхождение. В большинстве случаев по результатам патоморфологического исследования была установлена серозная карцинома яичников – в 411 из 479 случаев (86%). У 378 женщин заболевание диагностировано в III-IV стадии (79%). Герминальные мутации в генах BRCA1/2 обнаружены у 112 из 479 женщин (23,4%). Чаще других встречалась мутация BRCA1 с.5266dupC – у 57 из 112 пациенток (51%). В 36 случаях (32%) обнаружена мутация BRCA1 с.4035delA. У 19 женщин выявлены другие варианты патогенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

На основании приведенных выше критериев наследственного рака нами отобраны 145 женщин из 479. Группа пациенток с косвенными признаками наследственного рака составила 30% в общей выборке. Средний возраст выявления новообразования в яичниках в этой группе составил 50 ± 11 лет (от 25 до 76 лет). В возрасте до 40 лет заболели раком яичников 36 женщин (7,5%). В этой группе 3 человека имелиотягощенный по раку яичников и/или раку молочной железы семейный онкоанамнез в 1 линии родства (мать или сестра). Первично-множественные формы рака имели 45 женщин из 145. Средний возраст развития рака яичников у них составил 55 ± 9 лет. Только у 10 человек опухоли развились синхронно: 5 случаев рака эндометрия и 5 случаев рака молочной железы. В большинстве случаев рак яичников развивался у пациенток с отягощенным личным анамнезом по раку молочной железы ($n=32$). В 2 случаях раком яичников заболели женщины с колоректальным раком в анамнезе. У 32 человек имели место 2 разных новообразования, у 13 – опухоли трех локализаций. Отягощенный семейный онкоанамнез по раку яичников и/или раку молочной железы в 1 линии родства установлен у 71 женщины из 479 (15%). Только у 8 из них в семейном анамнезе были случаи как рака яичников, так и рака молочной железы. У 42 пациенток онкоанамнез отягощен только случаями рака яичников у кровных родственников 1 линии (мать, сестра, дочь). У большинства женщин был один косвенный признак наследственного рака ($n=128$). Только у 17 пациенток имели место 2 косвенных признака – сочетания отягощенного семейного онкоанамнеза с первично-множественным характером неоплазии ($n=14$) или молодым возрастом заболевания ($n=3$). По результатам генетического тестирования у 145 женщин с косвенными признаками наследственного рака выявлены 60 герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (41%). В группе из 334 пациенток с раком яичников без косвенных признаков наследственного рака патогенные мутации были обнаружены в 16% случаев. Среди женщин с косвенными признаками наследственного рака чаще других были выявлены две «founder»-мутации, характерные для лиц славянского происхождения. У 30 человек развитие злокачественного новообразования было обусловлено наличием герминальной мутации BRCA1 с.5266dupC, у 20 женщин – BRCA1 с.4035delA. В 10 случаях идентифицированы редкие варианты мутаций. Частота герминальных мутаций была максимальной (51%) у женщин с отягощенным семейным онкоанамнезом (51%) и среди пациенток с первично-множественными злокачественными новообразованиями яичников и молочной железы – носителями мутации были 19 из 37 человек. Заслуживает особого внимания относительно низкая частота выявления мутаций в группе пациенток с манифестацией рака яичников в молодом возрасте. Из 36 женщин, заболевших в возрасте до 40 лет, носительство мутации было установлено только у 8 (22%). Необходимо продолжить изучение молекулярно-генетических особенностей развития опухоли у молодых пациенток.

Выводы. На примере западного региона Беларуси установлена высокая частота наследственных форм рака яичников (23,4%), обусловленных наличием

герминальных BRCA1/2 мутаций. При сочетании у женщины с раком яичников определенных клинических и анамнестических данных частота обнаружения мутаций в группах достигает 51%. В спектре выявляемых на территории Гродненской области мутаций доминируют BRCA1 с.5266dupC и BRCA1 с.4035delA. Генетическое тестирование на герминальные мутации пациенток с овариальной карциномой без косвенных признаков наследственного рака позволяет идентифицировать патогенную мутацию в 16% случаев. Таким образом, частота и спектр мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, распространенных на территории Гродненской области, обуславливает целесообразность проведения генетического тестирования всем пациенткам с овариальной карциномой, независимо от наличия у них косвенных признаков наследственной формы заболевания.

Литература

1. Imyanitov, E. N. Drug therapy for hereditary cancers / E. N. Imyanitov, V. M. Moiseyenko // Hered Cancer Clin Pract. – 2011. – Vol. 9. – P. 5.
2. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study / R. L. Coleman [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2015. – Vol. 137 (3). – P. 386-391.
3. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2. 2019 : NCCN Guidelines Insights [Electronic resource] / NCCN ; M. B. Daly [et al.]. – Mode of access: <https://www.coursehero.com/file/33087450/genetics-screeningpdf/> – Date of access: 02.09.2019.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Савоневич Е. Л., Горустович О. А., Абдрашитов В. В., Новицкая Т. В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь*

Актуальность. Идентификация мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, имеет высокую клиническую значимость. Считается, что наследственные раки составляют примерно 10-15% от общей заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) [1]. Локусы BRCA1 и BRCA2 были первыми идентифицированы в роли высокопенетрантных генов наследственного РМЖ. BRCA1 и BRCA2 гены до сих пор являются наиболее востребованными в клинической практике; их традиционно относят к «каноническим» раковым генам. Мутантные транскрибирующие аллели генов BRCA1 и BRCA2 опосредуют практически фатальный риск заболеть раком в течение жизни и детерминируют синдром наследственного рака молочной железы и яичников. На их долю приходится