



© *Е.В. Преображенская*^{1,2}, *К.А. Асадулаева*¹, *М.В. Сёмина*¹,
*Е.О. Беляева*¹, *Т.Ю. Велюхова*¹, *А.А. Романько*¹, *Я.В. Бельшева*¹, *А.Е. Ломакова*¹,
*С.Н. Алексахина*¹, *А.П. Соколенко*^{1,2}, *Е.Н. Имянитов*^{1,2}

Генетическая детерминанта рака молочной железы: результаты таргетного секвенирования расширенной панели генов и анализа крупных генных перестроек

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Elena V. Preobrazhenskaya*^{1,2}, *Karimat A. Asadulaeva*¹, *Maria V. Syomina*¹,
*Ekaterina O. Belyaeva*¹, *Tatiana Yu. Velyukhova*¹, *Alexandr A. Romanko*¹, *Yana V. Belysheva*¹,
*Alexandra E. Lomakova*¹, *Svetlana N. Aleksakhina*¹, *Anna P. Sokolenko*^{1,2}, *Evgeny N. Imyaninov*^{1,2}

Genetic Determinants of Breast Cancer: Results from Targeted Sequencing of an Expanded Panel and Large Genomic Rearrangement Analysis

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Более 10 % случаев рака молочной железы (РМЖ) приходится на наследственные и семейные случаи заболевания. Основой стандартного генетического анализа наследственного характера РМЖ являются хорошо изученные гены *BRCA1* и *BRCA2*. Между тем, значительная доля случаев РМЖ детерминирована мутациями в других генах. Кроме того, рутинная клиническая молекулярная диагностика, как правило, ограничивается анализом микромутаций, не идентифицируя крупные структурные перестройки с изменением копийности локусов (CNV, *copy number variation*). При этом до 10 % наследственных дефектов в генах *BRCA1/2* и их партнеров относятся к этому типу альтераций.

Цель. Анализ частоты и спектра патогенных вариантов, включая крупные генные перестройки, на расширенной панели генов у больных РМЖ.

Материалы и методы. При помощи таргетного секвенирования нового поколения кодирующая последовательность генов *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* была проанализирована у 7840 больных РМЖ. Биоинформатический анализ включал детекцию однонуклеотидных замен и микроделетий/инсерций, а также анализ копийности экзонов. Обнаруженные нарушения копийности локусов были верифицированы с помощью цифровой капельной ПЦР.

Результаты. Наследственная причина РМЖ была обнаружена у 16,4 % (n = 1291) больных. В 43 случаях было зарегистрировано сочетание двух патогенных вариантов. Встречаемость патогенных вариантов коррелировала с семейным анамнезом и первично-множественным характером заболевания. Корреляция с молодым возрастом пациентов зарегистрирована только для мутаций в генах *BRCA1/2*. В спектре микромутаций преобладали нарушения в генах

Introduction. More than 10 % of breast cancer (BC) cases are hereditary or familial. The standard genetic analysis for hereditary BC focuses on the well-characterized *BRCA1* and *BRCA2* genes. However, a significant proportion of cases are associated with mutations in other genes. Furthermore, routine clinical molecular diagnostics is typically limited to the analysis of micromutations, and does not identify large genomic rearrangements involving copy number variations (CNVs), which account for up to 10 % of pathogenic alterations in *BRCA1/2* and associated partner genes.

Aim. To analyze the frequency and spectrum of pathogenic germline variants, including large genomic rearrangements, in BC patients using an expanded gene panel.

Materials and Methods. Targeted next-generation sequencing of the coding regions of the *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, and *TP53* genes was performed on 7,840 BC patients. Bioinformatic analysis included detection of single-nucleotide variants, micro insertions/deletions, and exon-level copy number analysis. Identified CNVs were verified using digital droplet PCR.

Results. A hereditary genetic cause was identified in 16.4 % (n = 1,291) of patients. A combination of two pathogenic variants was detected in 43 cases. The frequency of pathogenic variants correlated with a positive family history and the presence of multiple primary cancers. Correlation with young age at diagnosis was observed only for *BRCA1/2* mutations. Alterations in *BRCA1* (26.9 %), *BRCA2* (26 %), and *CHEK2* (13.5 %) were predominated. Over a quarter of

BRCA1 (26,9 %), *BRCA2* (26 %) и *CHEK2* (13,5 %). Более четверти обнаруженных микромутаций были уникальными, а 41 % представляли частые повторяющиеся варианты. Крупные структурные перестройки составили 9,2 % всех найденных мутаций. Чаще всего CNV обнаруживались в генах *CHEK2* и *BRCA1*: доля мутаций в этих генах, приходящаяся на CNV, составила 35,4 и 7,1 % соответственно. Нарушения копияности экзонов также были обнаружены в генах *ATM*, *BLM*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C*.

Выводы. Расширение панели исследуемых генов и внедрение CNV-анализа, наряду с поиском микромутаций, позволит улучшить стратификацию пациентов с наследственным РМЖ и оптимизировать выбор терапевтических стратегий.

Ключевые слова: рак молочной железы; наследственная предрасположенность; CNV; *BRCA1/2*; *CHEK2*; *PALB2*

Для цитирования: Преображенская Е.В., Асадулаева К.А., Сёмина М.В., Беляева Е.О., Велюхова Т.Ю., Романько А.А., Бельшева Я.В., Ломакова А.Е., Алексашина С.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Генетическая детерминанта рака молочной железы: результаты таргетного секвенирования расширенной панели генов и анализа крупных генных перестроек. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 682-691.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2666

✉ Контакты: Асадулаева Каримат Амирхановна, k.s.ch.a@mail.ru

Введение

Существенная роль в патогенезе рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) принадлежит наследственным факторам. В контексте генетической предрасположенности наиболее изученными генами являются *BRCA1* и *BRCA2*, инактивация которых приводит к нарушению процесса репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (*homologous recombination repair*, HRR) и увеличению риска злокачественной трансформации клетки. Кумулятивный риск развития РМЖ при наличии герминальной мутации в гене *BRCA1* к 80 годам достигает 72 %, а в гене *BRCA2* — 69 %. Для РЯ соответствующие показатели составляют 44 % и 17 % [1].

Однако для носителей мутаций в генах *BRCA1/2* риск развития злокачественных новообразований не ограничивается данными локализациями: ассоциация с носительством патогенных вариантов также продемонстрирована для рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и рака желудка [2]. Кроме того, обязательное генетическое тестирование должно быть выполнено для всех мужчин с карциномами грудной железы, при этом, в отличие от женщин, мутации в гене *BRCA2* для них более характерны [3].

Помимо мутаций в генах *BRCA1/2*, наличие патогенных вариантов в других генах HRR, таких как *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, также связано с увеличением риска развития РМЖ и РЯ [4]. Встречаемость мутаций в данных генах, а также их вклад в предраспо-

ложенность к развитию РМЖ и РЯ отличается от генов *BRCA1/2*. Так, у носителей патогенного варианта гена *ATM* абсолютные риски развития РМЖ составляют 21–24 %, а РЯ — 2–3 %. Мутация в гене *CHEK2* не связана с риском развития РЯ, однако риск развития РМЖ составляет около 30 % [5].

Conclusion. Expanding the gene panel and implementing routine CNV analysis alongside point mutation detection can allow for better BC patient stratification and optimization of therapeutic strategies.

Keywords: breast cancer; hereditary predisposition; copy number variation (CNV); *BRCA1/2*; *CHEK2*; *PALB2*

For Citation: Elena V. Preobrazhenskaya, Karimat A. Asadulaeva, Maria V. Syomina, Ekaterina O. Belyaeva, Tatiana Yu. Velyukhova, Alexandr A. Romanko, Yana V. Belysheva, Alexandra E. Lomakova, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyaninov. Genetic determinants of breast cancer: Results from targeted sequencing of an expanded panel and large genomic rearrangement analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 682-691.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2666

ложенность к развитию РМЖ и РЯ отличается от генов *BRCA1/2*. Так, у носителей патогенного варианта гена *ATM* абсолютные риски развития РМЖ составляют 21–24 %, а РЯ — 2–3 %. Мутация в гене *CHEK2* не связана с риском развития РЯ, однако риск развития РМЖ составляет около 30 % [5].

Генетическая гетерогенность синдрома наследственного РМЖ и РЯ (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, HBOC) обуславливает необходимость тестирования пациентов с использованием мультигенных панелей, включающих высоко- и среднепенетрантные гены, ассоциированные с развитием данных форм рака [5]. Тем не менее в клинической практике нередки случаи, когда у пациентов с выраженными признаками наследственной предрасположенности не удается выявить генетическую причину [6].

Существование данной проблемы отчасти может быть связано с особенностями рутинной генетической диагностики. Стандартный молекулярно-генетический анализ, как правило, ограничивается определением точечных мутаций и микроделеций/инсерций. В то же время крупные геномные перестройки (*large genomic rearrangements*, LGRs) — делеции и дупликации, затрагивающие один или несколько экзонов — зачастую остаются за пределами внимания исследователей.

Анализ нарушений копияности локусов генов (*copy number variations*, CNVs) является непростой задачей, связанной с техническими и финансовыми трудностями, такими как необходимость закупки дополнительного оборудования, высокая

стоимость исследований, низкая производительность или недостаточная чувствительность. Применение секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) в контексте поиска CNV также сталкивается с рядом технических проблем: на достоверность результатов влияет неравномерность покрытия, низкая плотность зондов, обогащение только кодирующих областей генов, тогда как разрывы, приводящие к CNV, часто находятся в интронах [7].

Однако по данным литературы, до 10 % наследственных дефектов в генах *BRCAl/2* относятся к CNV и имеют патогенные последствия [8, 9]. Анализ CNV при проведении генетического тестирования необходим для полноценной оценки онкологических рисков у пациентов и их родственников, а также для расширения терапевтических подходов для данной категории пациентов за счет возможности применения препаратов платины и ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARPi) [10]. Настоящее исследование направлено на изучение спектра генетических факторов предрасположенности к раку молочной железы в российской популяции, в том числе крупных структурных перестроек.

Материалы и методы

В исследование вошло 7840 пациенток с диагнозом РМЖ, материал которых был направлен на молекулярно-генетическое исследование в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с февраля 2025 по март 2026 г. Клиническая характеристика случаев представлена в табл. 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Выделение нуклеиновых кислот из лейкоцитов периферической крови для генетического анализа проводили стандартным мето-

дом фенол-хлороформной экстракции. Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCAl*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Пробоподготовка ДНК-библиотек осуществлялась набором SG-GM (Raissol, Россия). Обогащение с использованием кастомной панели зондов проводили при помощи реагентов KAPA HyperPlus (Roche) по протоколу производителя. Секвенирование проводили по стандартному протоколу на приборах FastaSeq (GeneMind, Китай) и GenoLab M (GeneMind, Китай) в режиме двуконцевых парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону. Биоинформатическая идентификация однонуклеотидных замен и микроделений/инсерций проводилась инструментарием GATK4 [<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels->]. Поиск нарушений копийности локусов осуществлялся с использованием инструмента gCNV в режиме когортного анализа с оптимизацией гиперпараметров: встречаемости активных интервалов (--p-active 1.0E-4), а также варибельности глубины образцов (--sample-psi-scale 1.0E-3) и интервалов (--interval-psi-scale 1.0E-2).

Результаты биоинформатического анализа CNV подвергались верификации путем таргетного анализа копийности экзонов, окружающих границы крупной структурной перестройки, методом цифровой капельной ПЦР на приборе DropDX-2044 (RainSure) в режиме мультиплексирования трех таргетных локусов и фрагмента гена-рефери *RPPH1*.

Статистический анализ проводился с использованием точного критерия Фишера.

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных раком молочной железы

	РМЖ (n = 7840)
Возраст (медиана)	18–82 (51)
<= 50 лет	3822 (48,8 %)
> 50 лет	4018 (51,2 %)
Первично-множественные злокачественные образования	279 (3,6 %)
Билатеральный РМЖ	159 (2 %)
РМЖ + РЯ	43 (0,6%)
РМЖ + опухоли иных локализаций	77 (1 %)
РМЖ/РЯ у родственников первой линии	
да	1023 (13 %)
нет	1931 (24,6 %)
нет данных	4886 (62,4 %)

Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study

	BC (n = 7,840)
Age (median)	18–82 (51)
<= 50 years	3822 (48.8 %)
> 50 years	4018 (51.2 %)
Multiple primary malignant neoplasms	279 (3.6 %)
Bilateral breast cancer	159 (2 %)
Breast cancer + ovarian cancer	43 (0.6%)
Breast cancer + tumors of other sites	77 (1 %)
Breast cancer / ovarian cancer in first-degree relatives	
Yes	1023 (13 %)
No	1931 (24.6 %)
No data available	4886 (62.4 %)

Результаты

В исследованной группе выявлено 1334 патогенных варианта у 1291/7840 (16,4 %) больных РМЖ, спектр обнаруженных в тестируемых генах повреждений приведен на рис. 1. Встречаемость патогенных вариантов коррелирует с возрастом пациенток, семейным анамнезом и первично-множественным характером заболевания. При билатеральной форме РМЖ мутации в исследуемых генах детектированы в 40/159 (25,1 %), при сочетании РМЖ и РЯ — в 25/43 (58,1 %) случаев. Данные о семейном анамнезе были доступны для 2954 пациенток: носительство патогенных вариантов было достоверно ассоциировано с семейным анамнезом (197/1023 (19,3 %) vs. 244/1931 (12,6 %), у пациенток с анамнезом и без, соответственно, $p < 0,0001$). У пациенток до 50 лет альтерации в исследуемых генах обнаруживались достоверно чаще (696/3822 (18,2 %) по сравнению с больными старше 50 лет (515/4018 (12,8 %), $p < 0,0001$). Однако связь носительства мутаций с возрастом имела достоверную значимость только для мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (*BRCA1*: 222/3822 (5,8 %) vs. 103/4018 (2,6 %), $p < 0,0001$ и *BRCA2*: 191/3822 (5 %) vs. 123/4018 (3,1 %), $p < 0,0001$, при манифестации заболевания до и после 50 лет).

У 43 пациенток было обнаружено одновременное носительство двух патогенных вариантов, при этом 30 (69,8 %) из них были моложе 50 лет. В пяти случаях наблюдалось

сочетание двух мутаций в гене *CHEK2*, в одном — в гене *ATM*, а в остальных 37 случаях наблюдалось сочетанное гетерозиготное носительство мутаций в разных генах. У трех пациенток одновременно присутствовали мутации в высокопенетрантных генах: *BRCA1* & *BRCA2*, *BRCA1* & *PALB2* *BRCA2* & *PALB2*. В 22 случаях только один из поврежденных генов относился к высокопенетрантным, а в 18 оба варианта были обнаружены в генах умеренной пенетрантности (*ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*).

Однонуклеотидные замены и микроделеции/инсерции составили 90,8 % ($n = 1211$) от всех обнаруженных патогенных вариантов, в то время как на долю крупных структурных перестроек пришлось 9,2 % ($n = 123$).

В спектре микромутаций преобладали нарушения в генах *BRCA1* 325/1211 (26,9 %) и *BRCA2* 314/1211 (26 %), причем 79/325 (24,3 %) *BRCA1*-мутаций приходилось на мажорный founder-вариант с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906]. На третьем месте по встречаемости у больных РМЖ были нарушения в гене *CHEK2* 164/1211 (13,5 %). Патогенные варианты также были обнаружены в генах *ATM* — 7,1 % ($n = 86$), *BARD1* — 3,1 % ($n = 38$), *BLM* — 3,9 % ($n = 47$), *BRIP1* — 0,9 % ($n = 11$), *FANCD2* — 0,8 % ($n = 10$), *NBN* — 5,3 % ($n = 64$), *PALB2* — 7,6 % ($n = 94$), *RAD51A* — 0,08 % ($n = 1$), *RAD51B* — 0,08 % ($n = 1$), *RAD51C* — 12,4 % ($n = 15$), *RAD51D* — 0,3 % ($n = 4$), *RAD54L* — 1,7 % ($n = 20$), *TP53* — 1,4 % ($n = 17$).

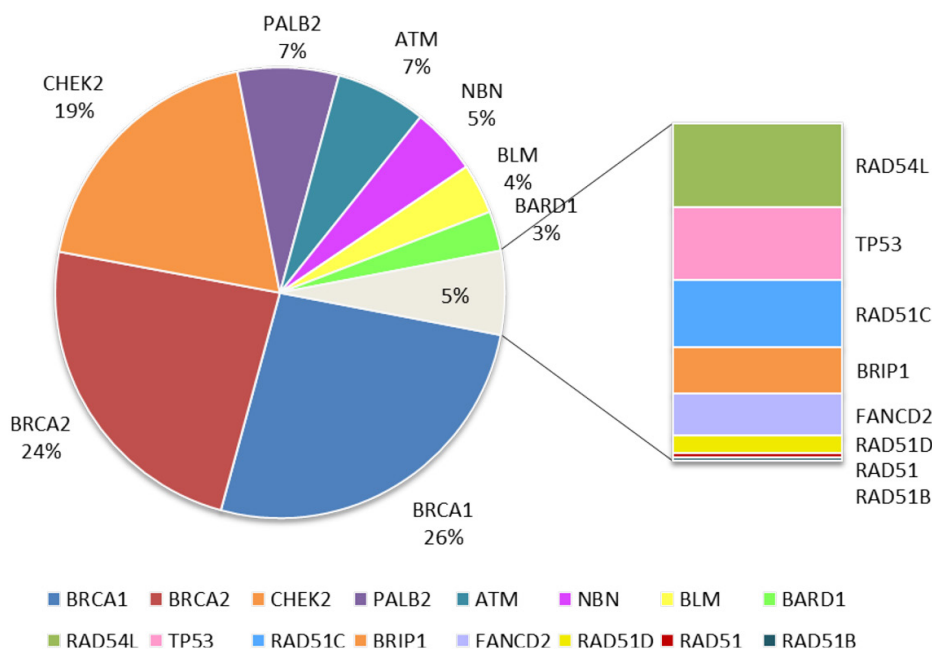


Рис. 1. Спектр патогенных вариантов ($n = 1\ 334$), обнаруженных у больных раком молочной железы, суммарно для однонуклеотидных замен, микроделеций/инсерций и крупных структурных перестроек

Fig. 1. Spectrum of pathogenic germline variants ($n = 1,334$) detected in BC patients, encompassing single-nucleotide variants (SNVs), microindels, and large genomic rearrangements

Таблица 2. Перечень повторяющихся патогенных однонуклеотидных замен и микроделений/инсерций, обнаруженных более 10 раз в выборке больных раком молочной железы (n = 7 840)

Патогенный вариант	Число случаев	Доля среди мутаций в гене
<i>ATM</i> c.5932G>T [p.Glu1978Ter; rs587779852]	20	23,3 %
<i>BARD1</i> c.1690C>T [p.Gln564Ter; rs587780021]	10	26,3 %
<i>BLM</i> c.1642C>T [p.Gln548Ter; rs200389141]	38	80,9 %
<i>BRCA1</i> c.181T>G [p.Cys61Gly; rs28897672]	21	6,5 %
<i>BRCA1</i> c.1961del [p.Lys654fs; rs80357522]	10	3,1 %
<i>BRCA1</i> c.4035del [p.Glu1346fs; rs80357711]	12	3,7 %
<i>BRCA1</i> c.5152+1G>T [rs80358094]	10	3,1 %
<i>BRCA1</i> c.5266dupC [p.Gln1756fs; rs80357906]	80	24,6 %
<i>BRCA2</i> c.3847_3848del [p.Val1283fs; rs80359405]	12	3,8 %
<i>BRCA2</i> c.658_659del [p.Val220fs; rs80359604]	22	7,0 %
<i>CHEK2</i> c.1100del [p.Thr367fs; rs555607708]	52	31,7 %
<i>CHEK2</i> c.319+2T>A [rs587782401]	11	6,7 %
<i>CHEK2</i> c.444+1G>A [rs121908698]	57	34,8 %
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T [rs587782849]	24	14,6 %
<i>NBN</i> c.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]	59	92,2 %
<i>PALB2</i> c.1592del [p.Leu531fs; rs180177102]	19	20,2 %
<i>PALB2</i> c.172_175del [p.Gln60fs; rs180177143]	10	10,6 %
<i>PALB2</i> c.509_510del [p.Arg170fs; rs515726123]	19	20,2 %
<i>RAD54L</i> c.2044C>T [p.Arg682Ter; rs368105178]	10	50,0 %

Table 2. List of recurrent pathogenic single-nucleotide substitutions and microdeletions/microinsertions detected more than 10 times in the cohort of BC patients (n = 7,840)

Pathogenic variant	Number of cases	Proportion among mutations in the gene
<i>ATM</i> c.5932G>T [p.Glu1978Ter; rs587779852]	20	23.3 %
<i>BARD1</i> c.1690C>T [p.Gln564Ter; rs587780021]	10	26.3 %
<i>BLM</i> c.1642C>T [p.Gln548Ter; rs200389141]	38	80.9 %
<i>BRCA1</i> c.181T>G [p.Cys61Gly; rs28897672]	21	6.5 %
<i>BRCA1</i> c.1961del [p.Lys654fs; rs80357522]	10	3.1 %
<i>BRCA1</i> c.4035del [p.Glu1346fs; rs80357711]	12	3.7 %
<i>BRCA1</i> c.5152+1G>T [rs80358094]	10	3.1 %
<i>BRCA1</i> c.5266dupC [p.Gln1756fs; rs80357906]	80	24.6 %
<i>BRCA2</i> c.3847_3848del [p.Val1283fs; rs80359405]	12	3.8 %
<i>BRCA2</i> c.658_659del [p.Val220fs; rs80359604]	22	7.0 %
<i>CHEK2</i> c.1100del [p.Thr367fs; rs555607708]	52	31.7 %
<i>CHEK2</i> c.319+2T>A [rs587782401]	11	6.7 %
<i>CHEK2</i> c.444+1G>A [rs121908698]	57	34.8 %
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T [rs587782849]	24	14.6 %
<i>NBN</i> c.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]	59	92.2 %
<i>PALB2</i> c.1592del [p.Leu531fs; rs180177102]	19	20.2 %
<i>PALB2</i> c.172_175del [p.Gln60fs; rs180177143]	10	10.6 %
<i>PALB2</i> c.509_510del [p.Arg170fs; rs515726123]	19	20.2 %
<i>RAD54L</i> c.2044C>T [p.Arg682Ter; rs368105178]	10	50.0 %

Среди микромутаций 324 (26,8 %) были уникальными и 887 (73,2 %) являлись повторяющимися (т. е. обнаружены два и более раз). На 19 вариантов, обнаруженных в исследуемой выборке более 10 раз, приходится 496 (41 %) всех найденных микромутаций (табл. 2). На мажорный в нашей популяции вариант *BRC1* с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906] (n = 80) приходится 24,6 % всех обнаруженных микромутаций *BRC1*, при этом 22,1 % (n = 72) представлены уникальными вариантами. В гене *NBN* 92,2 % (n = 59) представлены единственным вариантом с.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]. Мутации *CHEK2* с.444+1G>A [rs121908698] (n = 57)

и *CHEK2* с.1100del [p.Thr367fs; rs555607708] (n = 52) совокупно составляют 66,5 % мутаций гена *CHEK2*. В гене *BLM* 80,9 % (n = 38) приходится на славянский вариант с.1642C>T [p.Gln548Ter, rs200389141]. Более половины мутаций в гене *PALB2* относятся к одному из трех вариантов, представленных в табл. 2. Несмотря на то, что мутации в гене *RAD54L* при РМЖ встречаются редко, 50 % (n = 10) случаев представлены одним повторяющимся вариантом.

Крупные структурные перестройки, приводящие к нарушению копийности экзонов, были обнаружены в 123/7840 (1,6 %) исследованных случаях РМЖ. На известный повторяющийся

Таблица 3. Крупные структурные перестройки, обнаруженные у больных раком молочной железы

ID	Возраст	Диагноз	Вариант структурной перестройки
69622	64	РМЖ	<i>ATM</i> exon 60-63 del
61847	56	РМЖ	<i>BLM</i> exon 21 del
66678	35	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 12 del
61159	37	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-2 del
68877	57	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-2 del
69060	40	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-2 del
77237	41	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-2 del
61366	46	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 12 dup
73840	39	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 12 dup
77422	74	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-23 del
61418	37	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 13-16 del
65317	53	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 13-16 del
72301	41	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-5 del
79255	65	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 15-16 del
67204	37	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-7 del
75888	37	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 1-7 del
70041	68	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 17-19 dup
73087	39	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 18 del
61189	69	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 19 del
74158	35	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 3 del
70286	39	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 3-5 del
79067	39	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 4-20 dup
70441	42	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 4-6 del
67152	58	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 7 del
67812	65	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 7 del
77578	35	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 8-11 del
67133	42	РМЖ	<i>BRC1</i> exon 9-12 del
71876	67	РМЖ	<i>BRC2</i> exon 22-24 del
75548	65	РМЖ	<i>BRC2</i> exon 11-24 dup
78016	42	РМЖ	<i>CHEK2</i> exon 5 del
75713	43	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 10 del
69011	43	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 6-7 del
67582	66	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 9-10 del
60488	51	РМЖ	<i>RAD51C</i> exon 5 del

Table 3. Pathogenic large genomic rearrangements identified in BC patients

Patient ID	Age	Diagnosis	Copy number variation (CNV)
69622	64	BC	<i>ATM</i> exon 60-63 del
61847	56	BC	<i>BLM</i> exon 21 del
66678	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 del
61159	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
68877	57	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
69060	40	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
77237	41	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
61366	46	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
73840	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
77422	74	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-23 del
61418	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
65317	53	BC	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
72301	41	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-5 del
79255	65	BC	<i>BRCA1</i> exon 15-16 del
67204	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
75888	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
70041	68	BC	<i>BRCA1</i> exon 17-19 dup
73087	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 18 del
61189	69	BC	<i>BRCA1</i> exon 19 del
74158	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 3 del
70286	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 3-5 del
79067	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 4-20 dup
70441	42	BC	<i>BRCA1</i> exon 4-6 del
67152	58	BC	<i>BRCA1</i> exon 7 del
67812	65	BC	<i>BRCA1</i> exon 7 del
77578	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 8-11 del
67133	42	BC	<i>BRCA1</i> exon 9-12 del
71876	67	BC	<i>BRCA2</i> exon 22-24 del
75548	65	BC	<i>BRCA2</i> exon 11-24 dup
78016	42	BC	<i>CHEK2</i> exon 5 del
75713	43	BC	<i>PALB2</i> exon 10 del
69011	43	BC	<i>PALB2</i> exon 6-7 del
67582	66	BC	<i>PALB2</i> exon 9-10 del
60488	51	BC	<i>RAD51C</i> exon 5 del

вариант *CHEK2* exon 9-10 del [11] пришлось 73,2 % (n = 90) обнаруженных CNV. Остальные 33 случая протяженных делеций/дупликаций представлены широким спектром вариантов (табл. 3). За исключением указанного выше варианта, чаще всего повреждения такого типа встречаются в гене *BRCA1* 25/33 (75,8 %). Несколько случаев CNV также были обнаружены в генах *PALB2* (n = 3) и *BRCA2* (n = 2), по одному случаю в генах *ATM* и *BLM*, а также один новый вариант перестройки в гене *CHEK2*. В исследуемой выборке крупные делеции значительно преобладают над дупликациями (del: 28/33 (84,8 %) vs. dup: 5/33 (15,2 %), среди новых вариантов). Зарегистрированы повторяющиеся паттерны

CNV в гене *BRCA1*: вариант *BRCA1* exon 1-2 del был обнаружен у четырех пациенток, и еще четыре варианта встретились по два раза.

Вклад CNV в спектр патогенных вариантов исследуемых генов совокупно составляет 9,2 %, но значительно различается между генами. Так, крупными перестройками представлено 35,4 % обнаруженных патогенных вариантов в гене *CHEK2*, 7,1 % в гене *BRCA1* и 6,3 % в гене *RAD51C*. В генах *ATM*, *BLM*, *BRCA2*, *PALB2* на долю CNV приходится 1,1 %, 2,1 %, 0,6 % и 3,1 % мутаций соответственно. Нарушения копийности экзонов в генах *BARD1*, *BRIPI*, *FANCD2*, *NBN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* в исследуемой выборке пациентов обнаружены не были.

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования генетических детерминант РМЖ у российских больных. Наше исследование — первый крупный анализ спектра наследственных патогенных вариантов, включая крупные структурные перестройки, в генах *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*. Нарушения в исследуемых генах обнаружены у 16,4 % пациенток, что согласуется с данными литературы [12]. Лишь три четверти найденных мутаций приходится на «традиционные» мишени молекулярной диагностики РМЖ (*BRCA1/BRCA2/CHEK2/PALB2*), 23,8 % объясняются мутациями в других генах. Гены семейства *RAD51* ассоциированы преимущественно с РЯ [13], тем не менее мы обнаружили 22 случая носительства мутаций в этих генах у больных РМЖ.

Синдромом множественных наследуемых неопластических аллелей — крайне редкое явление, которое осложняет оценку рисков и клиническое ведение пациентов. Данные о влиянии двойных мутаций на тяжесть заболевания противоречивы: одни исследования предполагают возможный синергетический эффект, другие выдвигают гипотезу о доминировании одного «драйверного» гена, определяющего фенотип опухоли [14, 15].

В текущем исследовании в 43 случаях было зарегистрировано одновременное присутствие двух мутаций. У 30 (69,8 %) пациенток заболевание обнаружили в молодом возрасте, что, вероятно, подтверждает синергетический эффект генетической предрасположенности. Особого внимания заслуживают случаи с сочетанием повреждений в высокопенетрантных генах (*BRCA1&BRCA2*, *BRCA1&PALB2*, *BRCA2&PALB2*).

Представленные данные подтверждают, что вероятность обнаружения мутаций достоверно выше у пациенток < 50 лет. Но данная закономерность была показана только для генов *BRCA1/2* и не подтвердилась для альтераций в других исследуемых генах, которые составляют половину обнаруженных мутаций. Таким образом, полноформатное генетическое тестирование должно быть рекомендовано больным РМЖ всех возрастов.

«Эффект основателя» до недавнего времени определял стратегию молекулярной диагностики РМЖ в России, причем был сфокусирован на славянских *founder*-вариантах. Недавние работы продемонстрировали, что эффект основателя характерен и для ряда других национальностей, проживающих в России [16, 17]. Достаточный

объем выборки данного исследования позволил оценить вклад «эффекта основателя» в структуру наследственных мутаций в исследуемых генах в полиэтнической когорте российских пациентов: 73,2 % обнаруженных мутаций были повторяющимися. Более половины таких случаев ограничены 19 вариантами в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *NBN*, *RAD54L*. В генах *BLM* и *NBN* на один мажорный вариант приходится более 80 % найденных в этих генах мутаций. Более половины *CHEK2*-ассоциированных случаев ограничены двумя *founder*-вариантами, и для гена *PALB2* — тремя. Самый известный *founder*-вариант с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906] объясняет лишь четверть *BRCA1*-зависимых случаев. На уникальные варианты пришлось 26,8 % обнаруженных мутаций, что подтверждает целесообразность использования ограниченных несколькими вариантами диагностических панелей.

В данном исследовании впервые проведен масштабный анализ наследственных CNV: 9,2 % обнаруженных мутаций представляют собой крупные структурные изменения. Часть таких мутаций приходится на вариант *CHEK2* exon 9-10 del, доступный для детекции методом ПЦР [11]. Но более четверти обнаруженных CNV не доступны для протоколов стандартной молекулярной диагностики. Ограничение поиска патогенных вариантов только микромутациями привело бы к потере информации о генетической детерминанте в 7,1 % *BRCA1*-, 6,3 % *RAD51C*- и 3,1 % *PALB2*-зависимых карцином.

Вариации числа копий (CNV) представляют собой потерю или дублирование части гена, затрагивают протяженные участки ДНК, вплоть до целого гена. Такие мутации могут приводить к потере функции белка (loss of function) и иметь патогенные последствия [18].

В контексте генов-супрессоров опухолей, явление инактивирующих CNV может приводить к возникновению дефицита гомологичной репарации (*Homologous recombination deficiency*, HRD), что ассоциировано с чувствительностью опухоли к ДНК-повреждающим агентам и ингибиторам PARP [19, 20].

В исследованиях на других популяциях показан различный вклад CNV в структуру мутаций у больных РМЖ/РЯ. В масштабном исследовании китайских ученых 2 % РМЖ ассоциированы с CNV [21]. Частота CNV среди всех положительных результатов в Италии составила всего 1,4 %: наибольшая доля CNV — 66,7 % — пришлась на ген *PALB2*, причем CNV представляли собой 62,2 % всех патогенных вариантов в этом гене и сопровождалась «эффектом основателя» [22]. «Эффект основателя»

в отношении CNV мутаций продемонстрирован на некоторых этнически-однородных популяциях [22–25]. В текущем исследовании, кроме известного founder-варианта *CHEK2* exon 9-10 del [11], остальные крупные структурные перестройки отличаются значительным разнообразием. Нами были обнаружены идентичные паттерны нарушения копияности экзонов, 4/25 CNV в гене *BRCA1* представлены делецией 1-2 экзонов, но об их повторяющемся характере можно будет судить только после картирования границ перестроек.

Заключение

Генетическая детерминанта обнаружена у каждой шестой пациентки с опухолью молочной железы. Наиболее часто встречаются мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, тогда как 23,8 % случаев объясняются мутациями в других генах. Более половины обнаруженных альтераций не являются founder-вариантами. Внедрение в исследование анализа нарушения копияности экзонов увеличило количество обнаруженных вариантов более чем на 10 %.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Протокол № 1 от 23.01.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical standards

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 1, dated January 23, 2020). The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent for the collection and use of their data for scientific purposes.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 24-45-10007.

Funding

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project No. 24-45-10007).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
- Li S., Silvestri V., Leslie G., et al. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol*. 2022; 40(14): 1529-1541.-DOI: 10.1200/JCO.21.02112
- Valentini V., Bucalo A., Conti G., et al. Gender-specific genetic predisposition to breast cancer: BRCA genes and beyond. *Cancers*. 2024; 16(3): 579.-DOI: 10.3390/cancers16030579
- Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
- National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for genetics/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. Version 3.2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2026.-URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf (09.04.2026).
- Breit C., Ablah E., Ward M., et al. Breast cancer risk assessment in patients who test negative for a hereditary cancer syndrome. *Am J Surg*. 2020; 219(3): 430-433.-DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.015.
- Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Apessos A., et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 535.-DOI: 10.1186/s12885-019-5756-4.
- Caputo S.M., Telly D., Briaux A., et al. Region large genomic rearrangements in the BRCA1 gene in french families: Identification of a tandem triplication and nine distinct deletions with five recurrent breakpoints. *Cancers*. 2021; 13(13): 3171.-DOI: 10.3390/cancers13133171.
- Chandrasekaran D., Sobocan M., Blyuss O., et al. Implementation of multigene germline and parallel somatic genetic testing in epithelial ovarian cancer: SIGNPOST study. *Cancers*. 2021; 13(17): 4344.-DOI: 10.3390/cancers13174344.
- Wang S.S.Y., Jie Y.E., Cheng S.W., et al. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer. *Cancers*. 2023; 15(8): 2357.-DOI: 10.3390/cancers15082357.
- Apostolou P., Fostira F., Mollaki V., et al. Characterization and prevalence of two novel CHEK2 large deletions in Greek breast cancer patients. *J Hum Genet*. 2018; 63(9): 961-970.-DOI: 10.1038/s10038-018-0466-3.
- Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 184(1): 229-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
- Ngeow J., Chiang J., Astiazaran-Symonds E., et al. Management of individuals with heterozygous germline pathogenic variants in RAD51C, RAD51D, and BRIP1: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2025; 27(11): 101557.-DOI: 10.1016/j.gim.2025.101557.
- Megid T.B.C., Barros-Filho M.C., Pisani J.P., et al. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 873395.-DOI: 10.3389/fonc.2022.873395.
- Zuradelli M., Peissel B., Manoukian S., et al. Four new cases of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 gene muta-

- tions: clinical, pathological, and family characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(1): 251-258.-DOI: 10.1007/s10549-010-0853-8.
16. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(2): 307-315.-DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3.
 17. Sokolenko A.P., Sultanova L.V., Stepanov I.A., et al. Strong founder effect for BRCA1 c.3629_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023; 12(3): 3167-3171.-DOI: 10.1002/cam4.5159
 18. Pócza T., Grolmusz V.K., Papp J., et al. Germline structural variations in cancer predisposition genes. *Front Genet.* 2021; 12: 634217.-DOI: 10.3389/fgene.2021.634217
 19. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-533.-DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
 20. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753-763.-DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
 21. Sun Z., Bai C., Su M., et al. Comprehensive profiling of pathogenic germline large genomic rearrangements in a pan-cancer analysis. *Mol Oncol.* 2023; 17(9): 1917-1929.-DOI: 10.1002/1878-0261.13430
 22. Bonamici L., Artuso L., Marino M., et al. Characterization of copy number variants in hereditary cancer patients through NGS shows a distinctive PALB2 contribution to the diagnostic yield. *Hum Mutat.* 2026; 2026: 6601291.-DOI: 10.1155/humu/6601291
 23. Sidoti D., Margotta V., Calosci D., et al. Alu-mediated duplication and deletion of exon 11 are frequent mechanisms of PALB2 Inactivation, predisposing individuals to hereditary breast-ovarian cancer syndrome. *Cancers.* 2024; 16(23): 4022.-DOI: 10.3390/cancers16234022
 24. Alday-Montañez F.D., Dickens-Terrazas D., Mejia-Carmona G.E., et al. Pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 genes associated with female breast and ovarian cancer in the Mexican population. *J Med Life.* 2025; 18(1): 38-47.-DOI: 10.25122/jml-2024-0213
 25. Bozsik A., Pócza T., Papp J., et al. Complex characterization of germline large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in high-risk breast cancer patients-novel variants from a large national center. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4650.-DOI: 10.3390/ijms21134650
- Поступила в редакцию / Received / 15.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 08.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Васильевна Преображенская / Elena V. Preobrazhenskaya / ORCID ID: 0000-0001-7800-013X; SPIN: 4813-0480.

Каримат Амирхановна Асадулаева / Karimat A. Asadulaeva / ORCID ID: 0000-0002-4203-6306.

Мария Вячеславовна Сёмина / Maria V. Syomina / ORCID ID: 0009-0003-3206-2871.

Екатерина Олеговна Беляева / Ekaterina O. Belyaeva / ORCID ID: 0009-0000-8836-7218.

Татьяна Юрьевна Велюхова / Tatiana Yu. Velyukhova / ORCID ID: 0009-0006-8243-9800.

Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: 0000-0002-6549-8378.

Яна Вадимовна Бельшева / Yana V. Belysheva / ORCID ID: 0009-0000-1513-1204.

Александра Евгеньевна Ломакова / Alexandra E. Lomakova / ORCID ID: 0009-0008-1216-7103.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: 0000-0002-2149-7728.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: 0000-0001-6304-1609.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: 0000-0003-4529-7891; SPIN: 1909-7323.

