

Научная статья

УДК 616-006, 616.37-006.6

DOI: 10.17816/pmj41233-41

АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.Е. Моисеенко^{1,2}, И.Г. Карданова^{1*}, А.В. Павловский¹, Г.Р. Аванесян¹, Д.А. Гранов^{1,2}

¹*Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,*

²*Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Российская Федерация*

ANALYSIS OF THE OCCURRENCE OF GERMLINE MUTATIONS BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN IN PATIENTS WITH PANCREATIC MALIGNANCIES. SINGLE-CENTER COHORT NON-RANDOMIZED RETROSPECTIVE STUDY

V.E. Moiseenko^{1,2}, I.G. Kardanova^{1*}, A.V. Pavlovsky¹, G.R. Avanesyan¹, D.A. Granov^{1,2}

¹*Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, St. Petersburg,*

²*I.P. Pavlov First St. Petersburg Medical University, Russian Federation*

© Моисеенко В.Е., Карданова И.Г., Павловский А.В., Аванесян Г.Р., Гранов Д.А., 2024

тел. +7 911 822 44 73

e-mail: kizeta@bk.ru

[Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, врач-онколог, хирург отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий факультета последиplomного образования, ORCID: 0000-0001-6250-0762, SPIN-код 6554-4775; Карданова И.Г. (*контактное лицо) – врач-хирург, онколог отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения; Аванесян Г.Р. – студент педиатрического факультета; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор академик РАН, научный руководитель, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий факультета последиplomного образования].

© Moiseenko V.E., Kardanova I.G., Pavlovsky A.V., Avanesyan G.R., Granov D.A., 2024

tel. +7 911 822 44 73

e-mail: kizeta@bk.ru

[Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education, oncologist, ORCID: 0000-0001-6250-0762, SPIN-код 6554-4775; Kardanova I.G. (*contact person) – surgeon, oncologist of the department of abdominal oncology and x-ray surgical methods of diagnostics and treatment; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, surgeon, oncologist of the department of abdominal oncology and x-ray surgical methods of diagnostics and treatment; Avanesyan G.R. – student of the pediatric faculty; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education].

Цель. Проведение анализа частоты носительства мутаций BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (ЗНО ПЖ).

Материалы и методы. В одноцентровое когортное нерандомизированное ретроспективное исследование включены данные 82 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2020 по 2022 г. В группу исследования включены пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. У этих больных проводили скрининг мутаций в экзонах 2, 10, 18, 19 гена BRCA1 и в ключевом регионе 11-го экзона гена BRCA2. Дополнительно проводили изучение семейного онкологического анамнеза.

Результаты. Анализ данных медицинской документации установил, что 18 (22 %) больных ЗНО ПЖ имели наследственный онкологический анамнез. В данной когорте 5 (28 %) человек сообщили о случаях ЗНО ПЖ у родственников, 9 (50 %) имели семейный анамнез рака яичников, у 2 (11 %) родственниц пациентов группы исследования диагностирован рак молочной железы до возраста 50 лет, также у 2 (11 %) пациентов в анамнезе было более 2 родственников, которые страдали раком молочной железы и/или раком простаты. При оценке результатов определения мутаций во всей исследуемой группе (82 человека) BRCA1 (c.5266dupC) выявлена у 8 пациентов (9,7 %), PALB-2 (c.1592delT) – у 2 (2,4 %), мутаций CHEK2, NBN и BRCA2 – не диагностировано ни у одного пациента; 5 (6 %) носителей BRCA1 мутации и один пациент с установленной мутацией PALB2, по данным анализа историй болезни, не имели онкологического анамнеза. Ни один из пациентов группы исследования не являлся носителем BRCA2, CHEK2 и NBN мутации.

Выводы. Некоторые пациенты, страдающие ЗНО ПЖ, являются носителями герминальных мутаций. Учитывая полученные нами данные о тенденции связи герминальных мутаций и рака поджелудочной железы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве одного из маркеров раннего выявления рака поджелудочной железы не только у больных с наследственными факторами риска возникновения данной неоплазии, но и у пациентов без онкологического анамнеза. Для получения дальнейших результатов требуется продолжение набора пациентов в группу исследования и проведение рандомизированных мультицентровых исследований.

Ключевые слова. Злокачественные новообразования поджелудочной железы, герминальные мутации, BRCA1, BRCA2, PALB2.

Objective. To analyze the frequency of carriage of BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN mutations in patients with malignant neoplasms of pancreas.

Materials and methods. The single-center cohort non-randomized retrospective study is based on the data of 82 patients who were examined and treated in Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov from 2020 to 2022. Patients with confirmed ductal adenocarcinoma of pancreas were included into the study group. Screening of mutations in exons 2,10, 18, 19 of BRCA1 gene and exon 11 of BRCA2 gene was performed in these patients. In addition, oncological family histories were studied.

Results. Analysis of medical documentation data showed that 18 (22 %) patients with pancreatic cancer had a hereditary oncological history. In this cohort of patients, 5 (28 %) had relatives with pancreatic cancer, 9 (50 %) had a family history of ovarian cancer, 2 (11 %) female relatives of patients in the study group were diagnosed with breast cancer before the age of 50, also 2 (11 %) patients had a history of more than 2 relatives who suffered from breast cancer and / or prostate cancer. When evaluating the results of revealing the mutations in the entire study group (82 patients), BRCA1 (c.5266dupC) was revealed in 8 patients (9.7 %), PALB-2 (c.1592delT) – in 2 patients (2.4 %), mutations CHEK2, NBN and BRCA2 were not diagnosed in any patient. 5 (6 %) patients who were BRCA1 mutation carriers and one patient with an established PALB2 mutation, according to the analysis of case histories, had no oncological history. None of the patients in the study group was a carrier of the BRCA2, CHEK2 and NBN mutations.

Conclusions. Some patients with pancreatic cancer are carriers of germline mutations. Considering our data on the trend of association between germline mutations and pancreatic cancer, we can make an assumption about the prospect of using this indicator as one of the markers for early detection of pancreatic cancer not only in patients with hereditary risk factors for neoplasia, but also in patients without cancer anamnesis. To obtain the results, further observation of patients in the study group and randomized multicenter studies are required.

Keywords. Pancreatic cancer, germline mutations, BRCA1, BRCA2, PALB2.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) занимают лидирующие позиции среди всех онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта по частоте поздней выявляемости и смертности. Неутешительные медико-статистические показатели ЗНО ПЖ связаны с поздним обращением пациентов, а также с резистентностью опухоли к существующим схемам химиотерапевтического лечения. Ввиду отсутствия программ скрининга и выявления данного заболевания более чем у 80 % пациентов на момент первичной диагностики болезнь представлена местнораспространенной или метастатической стадией, что в значительной мере ухудшает прогноз заболевания и результаты лечения [1; 2]. Учитывая отсутствие принятых биомаркеров раннего выявления ЗНО ПЖ, а также трудности инструментальной диагностики этой патологии на ранних, доклинических стадиях, поиск «маркеров» выявления ЗНО ПЖ является актуальной проблемой современной клинической онкологии [3]. Одним из возможных методов раннего выявления рака поджелудочной железы является генетическое тестирование в группах риска и семейного анамнез рака поджелудочной железы [4]. При нормальном функционировании клетки стабильность генома поддерживается за счет системы распознавания дефектов последовательности ДНК киназами ATM и ATR, молекулами преобразования сигнала CHEK2 и BRCA1 и эффекторами инициации репарации BRCA2 и RAD51. Также в системе имеются молекулы – координаторы взаимодействия распознавания и репарации, такие как PALB2 и BRIP1. Стоит отметить, что именно BRCA2 играет более специфическую роль в репарации ДНК, регулируя активность RAD51, необходимой для

гомологичных рекомбинаций. По мнению ряда авторов, именно нарушения в данной системе играют основополагающую роль в развитии ЗНО ПЖ [5]. Многоцентровое исследование IMPACT, проведенное группой авторов из США, показало, что из 76 пациентов, страдающих распространенными формами ЗНО ПЖ, герминальные мутации выявлены у 21,5 % [6]. В целом в литературе имеются данные о том, что наличие мутаций гена BRCA повышает риск возникновения ЗНО ПЖ, однако влияние данных мутаций на клинические особенности развития болезни недостаточно изучено. Проведенные когортные исследования показали, что у пациентов, страдающих ЗНО ПЖ и являющихся носителями герминальных мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, CDKN2A и ATM, заболевание диагностируется раньше, чем у пациентов без мутаций [7; 8]. Однако исследование, проведенное С. Ferrone et al., в популяции пациентов-ашкеназов, страдающих ЗНО ПЖ, не выявило существенных различий между наличием мутаций BRCA и какими-либо клинико-патологическими признаками болезни, в том числе моментом манифестации ЗНО ПЖ [9]. Прогностическая роль мутаций BRCA при ЗНО ПЖ окончательно не определена. Исследование Т. Golan et al., включавшее пациентов со ЗНО ПЖ с различным статусом мутаций BRCA, показало, что медиана общей выживаемости пациентов, получающих терапию при наличии BRCA-мутаций, составляет 14 месяцев, а для больных без установленных герминальных мутаций – 12 месяцев. Стоит отметить, что на момент публикации медиана общей выживаемости у пациентов ЗНО ПЖ с ранними стадиями заболевания вообще не была достигнута, поскольку 52 % пациентов были живы на протяжении 60 месяцев с начала проведения исследования [10]. Полученные авторами данные свидетельствуют, что пациенты, страдающие ЗНО ПЖ, с выявленными

ми мутациями BRCA могут иметь значительно лучший прогноз, чем общая популяция больных ЗНО ПЖ. Более поздние исследования «случай – контроль», проведенные группой Blair et al., показали, что общая выживаемость и безрецидивный период после перенесенной операции у пациентов со ЗНО ПЖ с мутациями BRCA1 и BRCA2 в сравнении с данными контрольной группы без мутаций оказалась достоверно ниже. Другое исследование «случай – контроль», сравнивающее пациентов ЗНО ПЖ на ранних стадиях с мутацией BRCA, перенесших хирургическую резекцию, с контрольной группой с BRCA-диким типом, не выявило статистически значимых различий медианы общей выживаемости в группах, авторы пришли к выводу, что мутации BRCA не имели прогностического значения при ранних стадиях ЗНО ПЖ [11]. Большинство зарегистрированных случаев ЗНО ПЖ считаются спорадическими, однако примерно от 5 до 10 % имеют соотношение с семейным анамнезом заболевания, что определяется как наличием у пациента двух и более родственников первого порядка или трех и более родственников любого порядка с диагнозом ЗНО ПЖ [12]. Однако исследования в разных популяциях, включающие пациентов со ЗНО ПЖ, подтвердили отсутствие четкой связи между наличием мутаций BRCA и семейным анамнезом [13; 14]. В совокупности полученные литературные данные убедительно подтверждают расширение показаний к генетическому тестированию для пациентов, групп риска ЗНО ПЖ без семейного анамнеза. Таким образом, клиническое исследование BRCA1\2-мутаций может иметь важное практическое значение в выявлении и прогнозировании ЗНО ПЖ, в том числе и у больных без семейного анамнеза злокачественных неоплазий и наследственных синдромов.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости герминальных мута-

ций BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В когортное ретроспективное одноцентровое исследование включены данные анализа ДНК периферической крови 82 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦПХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2018 по 2022 г. Анализ проводили методом секвенирования нового поколения путем скрининга в BRCA1 (538insC, 415delA, 185delAG, T300G, c.2080insA, c.208delA, 3875delGTCT, 3819delGTAА, c.5251C>T, c.4675G<A, c.5177 5180delGAAA), BRCA2 (6174delT, c.3749dupA, c.961 962ins AA), CHEK2 (c.1100delC, c.444+1G>A, c.839 897del, c.470T>), PLAB2 (c.1592delT), NBN (657del15). Проводили скрининг мутаций в экзонах 2, 10, 18, 19 гена BRCA1 и в ключевом регионе 11-го экзона гена BRCA2. Дополнительно проводили изучение семейного онкологического анамнеза. В качестве генетических факторов риска ЗНО ПЖ использовали критерии NCCN, 2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе исследования возраст больных варьировался от 51 до 79 лет; медиана возраста составила 64,3 г. Количество мужчин – 46 (57 %), женщин – 36 (43 %) (таблица).

Анализ данных медицинской документации установил, что 18 (22 %) больных имели наследственный онкологический анамнез. При этом 5 (28 %) человек сообщили о случаях ЗНО ПЖ у родственников, 9 (50 %) имели семейный анамнез рака яичников, у 2 (11 %) родственниц пациентов группы исследования диагностирован рак молочной железы до возраста 50 лет, также

Распределение пациентов с семейным онкологическим анамнезом в зависимости от наследственного фактора риска (критерии NCCN, 2023)

Наследственный фактор	Рак молочной железы минимум у одного родственника в возрасте < 50 лет	Рак поджелудочной железы у родственника первой степени родства в любом возрасте	Рак яичников у родственницы первой степени родства в любом возрасте	Рак молочной железы и / или рак предстательной железы более чем двух родственников в любом возрасте
Количество больных, абс. (%)	2 (11)	5 (28)	9 (50)	2 (11)

также у 2 (11 %) пациентов в анамнезе было боле 2 родственников, которые страдали раком молочной железы и/или раком простаты. Стоит отметить, что ни один из пациентов группы исследования не соотносил себя с этнической группой ашкеназов. Герминальные мутации в группе пациентов с онкологическим анамнезом ЗНО ПЖ выявлены у 3 человек (двое больных были носителями мутации BRCA1 (c.5266dupC)), еще у одного пациента выявлена мутация PALB2 (c.1592delT). У одного BRCA1-носителя рак молочной железы был диагностирован у матери до достижения возраста 50 лет, у второго носителя BRCA1 раком поджелудочной железы болел отец. Стоит отметить, что у этого же пациента бабушка по материнской линии страдала раком молочной железы, а двоюродный брат по отцовской линии умер от рака толстой кишки. СЕСК2-мутация диагностирована у больного, бабушка и дед которого страдали раком молочной железы и раком простаты соответственно.

5 (6 %) пациентов – носителей BRCA1 мутации и один пациент с установленной мутацией PALB2 – по данным анализа историй болезни не имели онкологического анамнеза. Стоит отметить, что у одного из носителей BRCA1-мутации в ходе обследования диагностировали распространенный рак простаты. Ни один из пациентов группы исследования не являлся носителем мутации BRCA2, СЕК2 и NBN.

Большинство зарегистрированных случаев ЗНО ПЖ считаются спорадическими, однако примерно от 5 до 10 % имеют соотношение с семейным анамнезом заболевания, а риск возникновения ЗНО ПЖ в течение жизни при наличии отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию возрастает в 2,3–3,2 раза в зависимости от количества заболевших родственников [12]. В нашем исследовании 22 % больных имели наследственный онкологический анамнез. По данным проведенного анализа, наиболее часто – у 9 (50 %) и 5 (28 %) человек – кровные родственники страдали ЗНО ПЖ и раком яичников. В исследовании M. Cote et al., включавшем более 350 пациентов с ЗНО ПЖ, также наиболее часто родственники страдали ЗНО ПЖ и раком яичников [16]. Связь рака яичников и ЗНО ПЖ, по мнению авторов, обосновывается наличием BRCA2-мутаций. В исследовании M. Roberts et al. выявлено, что у 14 % популяции больных ЗНО ПЖ мутации определяются в генах, ответственных за восстановление ДНК BRCA 2 [12]. Однако в нашем исследовании ни у одного пациента BRCA2-мутация не выявлена. Полученные нами данные, вероятно, можно объяснить тем фактом, что мутации гена BRCA2 встречаются в России относительно редко, при этом их спектр не ограничивается повторяющимися повреждениями [17].

В литературе описаны наследственные синдромы и заболевания, которые связаны

с повышенным риском развития ПАПЖ, в их числе: синдром семейных атипичных невусов и меланомы (FAMM-синдром), синдром Пейтца – Джгерса, синдром Линча [18]. В нашем исследовании не у одного пациента вышеупомянутых наследственных синдромов не зарегистрировано. Возможно, данный факт связан с тем, что данные синдромы относительно редко встречаются в популяции – менее 5 % [19].

В последнее время рекомендации по генетическому тестированию наследственных ЗНО ПЖ все чаще подвергаются критике со стороны различных исследователей, поскольку ежегодно появляются обновленные данные, свидетельствующие, что существующие организационные алгоритмы скрининга, основанные на связи с семейным анамнезом неэффективны, что приводит к позднему выявлению этих неоплазий. В 2007 г. в ходе исследования больных на мутации BRCA1\2, проведенного группой авторов из Норвегии, выявлено, что 50 % пациентов с мутациями зародышевой линии BRCA не имеют семейного анамнеза рака, связанного с мутациями гена BRCA [13; 20]. В нашем исследовании более половины больных с установленными герминальными мутациями не имели семейного онкоанамнеза.

Особое внимание стоит уделить статистическим данным этнической группы ашкеназов, так как в ней встречаемость герминальных мутаций, в особенности BRCA2 (6174delT), крайне высока, следовательно, должна рассматриваться отдельно [20]. В нашем исследовании ни один из пациентов не ассоциировал себя с данной этнической группой. Стоит обратить внимание, что в литературе есть упоминания о том, что, по данным использования результатов прямого генетического тестирования, у пациентов-ашкеназов выявлено, что 20 % носителей генов ашкеназов не идентифицируют себя как потомков данной этнической группы и,

следовательно, потенциально будут исключены из критериев скрининга существующих программ, включающих происхождение ашкеназов как один из основополагающих признаков риска развития наследственных форм рака, в частности ЗНО ПЖ. Также в данном исследовании авторы обнаружили, что из 393 носителей мутаций генов BRCA1\2 с доступными данными о семейном анамнезе рака 44 % не имели семейного анамнеза рака, связанного с BRCA [21].

Выводы

Таким образом, некоторые пациенты, страдающие ЗНО ПЖ, являются носителями герминальных мутаций. Если учесть полученные нами данные о тенденции связи герминальных мутаций и ЗНО поджелудочной железы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве одного из маркеров выявления рака поджелудочной железы у пациентов групп риска. Принимая во внимание тот факт, что онкологический анамнез имели только треть больных ЗНО ПЖ группы исследования, определение герминальных мутаций для раннего выявления неоплазий поджелудочной железы целесообразно проводить и у пациентов без онко-анамнеза. Представляется перспективным выделение «групп риска» развития ЗНО ПЖ, основанных не только на данных о наследственных рисках возникновения ЗНО ПЖ с последующим проведением анализа герминальных мутаций как одного из факторов развития ЗНО ПЖ. Наше исследование характеризуется небольшой выборкой больных, что, безусловно, может ограничивать полученные результаты. Продолжение набора пациентов в группу исследования, а также проведение мультицентровых, рандомизированных проспективных исследований поможет в получении дальнейших результатов для определения места герминальных мутаций

в диагностике рака поджелудочной железы у пациентов групп риска развития данной неоплазии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Jian-Xiong Hu, Cheng-Fei Zhao, Wen-Biao Chen, Qi-Cai Liu, Qu-Wen Li, Yan-Ya Lin, and Feng Gao. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (27): 4298–4321.

2. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Додонова И.В., Хижа В.В., Язенюк А.В., Яковенко Т.В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2021; 23 (2): 155–164 / *Moiseenko V.E., Pavlovskij A.V., Granov D.A., Kochorova L.V., Dodo-nova I.V., Hizba V.V., Yazenok A.V., Yako-venko T.V.* Analiz statisticheskikh pokazatelej naseleniya Sankt-Peterburga, stradayushchih zlokachestvennymi novoobrazovaniyami podzheludochnoj zhelezy. *Vestnik Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii* 2021; 23 (2): 155–164 (in Russian).

3. Singhi A.D., Koay E.J., Chari S.T., Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology* 2019; 156 (7): 2024–2040.

4. Hamada T., Yuan C., Yurgelun M.B., Perez K., Khalaf N., Morales-Oyarvide V., Babic A., Nowak J.A., Rubinson D.A. Giannakis M., Ng K., Kraft P., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Fuchs C.S., Ogino S., Wolpin B.M. Family history of cancer, Ashkenazi Jewish ancestry, and pancreatic cancer risk. *Br J Cancer* 2019; 120 (8): 848–854.

5. Canto M.I., Almario J.A., Schulick R.D., Yeo C.J., Klein A., Blackford A., Shin E.J., Sanyal A., Yenokyan G., Lennon A.M., Kamel I.R., Fishman E.K., Wolfgang C., Weiss M., Hruban R.H.,

& Goggins M. (2018). Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology* 2018; 155 (3): 740–751.e2.

6. Mandelker D., Zhang L., Kemel Y., Stadler Z.K., Joseph V., Zebir A., Pradban N., Arnold A., Walsh M.F., Li Y., Balakrishnan A.R., Syed A., Prasad M., Nafa K., Carlo M.I., Cadoo K.A., Sheehan M., Fleischut M.H., Salo-Mullen E., Trotter M., Lipkin S.M., Lincoln A., Mukherjee S., Ravichandran V., Cambria R., Galle J., Abida W., Arcila M.E., Benayed R., Shah R., Yu K., Bajorin D.F., Coleman J.A., Leach S.D., Lowery M.A., Garcia-Aguilar J., Kantoff P.W., Sawyers C.L., Dickler M.N., Saltz L., Motzer R.J., O'Reilly E.M., Scher H.I., Baselga J., Klimstra D.S., Solit D.B., Hyman D.M., Berger M.F., Ladanyi M., Robson M.E., Offit K. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *JAMA* 2017; 318 (9): 825–835.

7. Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., Hruban R.H., Cote M.L., McWilliams R.R., Roberts N.J., Cannon-Albright L.A., Li D., Moyes K., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Seminara D., Klein A.P., & Petersen G.M. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genetics in Medicine* 2015; 17 (7): 569–577.

8. Smith A.L., Wong C., Cuggia A., Borgida A., Holter S., Hall A., Connor A.A., Bascuñana C., Asselah J., Bouganim N., Poulin V., Jolivet J., Vafiadis P., Le P., Martel G., Lemay F., Beaudoin A., Rafatzand K., Chaudhury P., Barkun J., Metrakos P., Marcus V., Omeroglu A., Chong G., Akbari M.R., Foulkes W.D., Gallinger S., Zogopoulos G. Reflex Testing for Germline BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM Mutations in Pancreatic Cancer: Mutation Prevalence and Clinical Outcomes From Two Canadian Research Registries. *JCO Precis Oncol.* 2018; 2: 1–16.

9. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 433–438.
10. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S., Aderka D., Paluch-Shimon S., Kaufman B., Gersboni-Baruch R., Hedley D., Moore M.J., Friedman E., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer.* 2014; 111: 1132–1138.
11. Perri G., Prakash L., Qiao W., Varadhachary G.R., Wolff R., Fogelman D., Overman M., Pant S., Javle M., Koay E.J., Herman J., Kim M., Ikoma N., Tzeng C.W., Lee J.E., Katz MHG. Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2020; 155: 832–839.
12. Roberts N.J., Norris A.L., Petersen G.M., Bondy M.L., Brand R., Gallinger S., Kurtz R.C., Olson S.H., Rustgi A.K., Schwartz A.G., Stoffel E., Syngal S., Zogopoulos G., Ali S.Z., Axilbund J., Chaffee K.G., Chen Y.C., Cote M.L., Childs E.J., Douville C., Goes F.S., Herman J.M., Iacobuzio-Donabue C., Kramer M., Makohon-Moore A., McCombie R.W., McMahon K.W., Niknafs N., Parla J., Pirooznia M., Potash J.B., Rhim A.D., Smith A.L., Wang Y., Wolfgang C.L., Wood L.D., Zandi P.P., Goggins M., Karchin R., Esbleman J.R., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Hruban R.H., Klein A.P. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Feb; 6 (2): 166–75.
13. Holter S., Borgida A., Dodd A., Grant R., Semotiuk K., Hedley D., Dhani N., Narod S., Akbari M., Moore M., & Gallinger S. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015; 33 (28), 3124–3129.
14. Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakhizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A., Siddiqui A., Witmer P.D., Tamura K., Song T.J., Navarro Almario J.A., Brant A., Borges M., Ford M., Barkley T., He J., Weiss M.J., Wolfgang C.L., Roberts N.J., Hruban R.H., Klein A.P., Goggins M. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3382–3390.
15. Cote M.L., Schenk M., Schwartz A.G., Vigneau F.D., Kinnard M., Greenson J.K., Fryzek J.P., Ying G.S., Garabrant D.H. Risk of other cancers in individuals with a family history of pancreas cancer. *Journal of gastrointestinal cancer* 2007; 38 (2–4): 119–126.
16. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Sherina N.Y., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Buslov K.G., Shilov E.S., Togo A.V., Bit-Sava E.M., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Familial cancer* 2007; 6 (3): 281–286.
17. Greer J.B., Lynch H.T., Brand R.E. Hereditary pancreatic cancer: a clinical perspective. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2009; 23 (2): 159–170.
18. Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2009; 6 (12): 699–708.
19. Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B., Løvslett K., Hovig E., Vabø A. Genetic epidemiology of BRCA mutations-family history detects less than 50 % of the mutation carriers. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43 (11): 1713–1717.
20. Hartge P., Struewing J.P., Wacholder S., Brody L.C., Tucker M.A. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *American journal of human genetics* 1999; 64 (4): 963–970.

21. *Tennen R.I., Laskey S.B., Koelsch B.L., McIntyre M.H., Tung J.Y.* Identifying Ashkenazi Jewish BRCA1/2 founder variants in individuals who do not self-report Jewish ancestry. *Scientific reports* 2020; 10 (1): 7669.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Моисеенко В.Е. – сбор информации, статистическая обработка данных, интерпретация результатов работы, написание текста.

Карданова И.Г. – статистическая обработка данных, написание текста статьи, подготовка статьи к изданию.

Павловский А.В. – написание текста и критический пересмотр его содержания.

Аванесян Г.Р. – статистическая обработка данных, сбор информации.

Гранов Д.А. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, общее руководство написания статьи, правка статьи.

Поступила: 13.11.2023

Одобрена: 21.03.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ встречаемости герминальных мутаций BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы: одноцентровое когортное нерандомизированное ретроспективное исследование / В.Е. Моисеенко, И.Г. Карданова, А.В. Павловский, Г.Р. Аванесян, Д.А. Гранов// Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 2. – С. 33–41. DOI: 10.17816/pmj41233-41

Please cite this article in English as: Moiseenko V.E., Kardanova I.G., Pavlovsky A.V., Avanesyan G.R., Granov D.A. Analysis of the occurrence of germline mutations BRCA1\2, PALB2, CHEK2, NBN in patients with pancreatic malignancies. single-center cohort non-randomized retrospective study. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 2, pp. 33-41. DOI: 10.17816/pmj41233-41