

МУТАЦІЇ В ГЕНАХ BRCA1 ТА BRCA2 У ХВОРИХ ІЗ ПЕРВИННО-МНОЖИННИМИ ПУХЛИНАМИ



О.В. ПАЛІЙЧУК

к. мед. н., докторант відділу протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, лікар гінеколог-онколог онкогінекологічного центру КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер»
ORCID: 0000-0001-8782-7956

Контакти:

Палійчук Ольга Володимирівна
ІЕПОР ім.Р.Є. Кавецького
НАН України
03022, Київ, Васильківська, 45
тел.: +38 (0472) 45 91 50
e-mail: oncology@2upost.com

ВСТУП

Первинно-множинні злоякісні пухлини (ПМЗП) відносяться до недостатньо вивченої онкологічної патології, хоча про такий онкологічний феномен було відомо ще в 70-х роках XIX ст. Саме тоді були сформульовані критерії первинної множинності пухлин, які полягали в наступному: пухлини мають розташовуватись у різних органах, їхня морфологія повинна бути неоднаковою, кожна пухлина має давати власні метастази. За часом виникнення розрізняють синхронні пухлини (виникають одночасно в різних органах) і метакронні (одна з пухлин виникає через певний проміжок часу після першої).

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інтерес до ПМЗП збільшився в останні 15–20 років, на що вказує низка дослідницьких публікацій [1–3]. Це можна пояснити зростанням частоти неоплазій окремих локалізацій, у тому числі раку органів жіночої репродуктивної системи, появою нових методів діагностики (УЗД, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія) та лікування (променева терапія, хіміотерапія), які сприяли оптимальній діагностиці та терапії хворих, а також підвищенню тривалості їхнього життя.

З 2012 р. нами проводяться комплексні клініко-морфологічні, клініко-генеалогічні та молекулярно-генетичні дослідження раку органів жіночої репродуктивної системи пацієнток, які лікувались у Черкаському обласному онкологічному диспансері. Під час клініко-генеалогічного аналізу родоводів хворих на рак яєчника (РЯ) і рак грудної залози (РГЗ) нами були виявлені родини зі спадковою схильністю до розвитку цих форм раку, а також хворі з множинною пухлинною патологією.

Наш клінічний матеріал включає результати клініко-генеалогічних та молекулярно-генетичних обстежень 47 хворих віком 23–83 роки, в яких були діагностовані ПМЗП. У родинах цих пацієнток хворіли на рак родичі I та II ступеня спорідненості. Серед метакронних пухлин у хворих на рак органів жіночої репродуктивної системи найчастіше діагностувались рак тіла матки (РТМ) – 39,6%, РЯ – 20,8%, РГЗ – 14,6%, що може вказувати на спільні механізми патогенезу первинних і вторинних пухлин. На користь цього свідчить наступне: сімейний раковий синдром II типу встановлено у 12,8% родоводів із агрегацією в них пух-

лин різного генезу, у 6% – спадковий РЯ, РТМ, РГЗ. Підтвердженням спадкового характеру пухлин є сімейний раковий синдром (синдром Лінча 2-го типу), за якого в родичів виявляються пухлини різного генезу і гермінальні мутації у генах BRCA1 та BRCA2, що передаються від покоління до покоління [4, 5]. Надалі вони спостерігаються як у соматичних клітинах, так і в пухлинах, що виникають у різних членів родини. З цього погляду визначення згаданих мутацій у пухлинних клітинах та геномній ДНК периферичної крові має важливе клінічне значення для визначення спадкового характеру захворювання.

Мета даного дослідження полягала у встановленні клінічної характеристики первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи з результатами морфологічного і молекулярно-генетичного дослідження пухлин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До числа обстежених увійшли 44 хворі на ПМЗП органів жіночої репродуктивної системи, в родинах яких на рак хворіли родичі першого та другого ступеня спорідненості, що відповідало сімейному раковому синдрому (синдром Лінча 2-го типу).

У всіх пацієнток проаналізовані результати клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, клініко-генеалогічні дані за спеціально розробленою анкетною, яку заповнювали під час бесіди з обстежуваними для з'ясування кількості родичів, хворих на рак, та ступеня їхньої спорідненості з пробандом (пробанди – хворі на первинно-множинні пухлини).

Під час діагностики первинної множинності пухлин ми керувались клінічними і патоморфологічними критеріями, про які йдеться у вступі до даної публікації. Клінічний діагноз верифікували за допомогою морфологічного дослідження видалених пухлин. На гістологічних зрізах цих пухлин проведено молекулярно-генетичне дослідження на наявність найбільш поширених у слов'янській популяції мутацій у генах BRCA1 та BRCA2, відповідно мутації 5382insC і 6174delT. Дослідження включало виділення ДНК з гістологічних зрізів пухлин, ампліфікацію досліджених фрагментів ДНК (специфічна та класична алель), електрофоретичний розподіл ампліфікаційних фрагментів або аналіз рестрикційних фрагментів у 1,5% агарозному гелі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних і морфологічних даних показав, що локалізація та стадія пухлинного процесу в обстежених жінок були різними. Як свідчать дані, наведені у таблицях 1 і 2, у дослідження було залучено 8 хворих (5 жінок із РГЗ та по одній хворій на РТМ, рак шлунка (РШ) і рак шийки матки (РШМ)) із різною розповсюдженістю пухлинного процесу та неоднаковими за морфологією синхронними і метакронними пухлинами. Саме у цих 8 (18,2%) з 44 пробандів виявлені мутації в генах BRCA1 та BRCA2. Вік цих хворих коливався від 36 до 65 років.

Первинною пухлиною в цих жінок був РГЗ (5 хворих), РТМ (1), РШ (1), РШМ (1). Метакронні пухлини також були різними, але переважав РЯ (6 хворих), РТМ (1), РГЗ (1). У однієї хворої на РТМ I стадії був діагностований синхронний РГЗ I стадії. У жінки, в якій первинною пухлиною був РГЗ II стадії, виникло дві метакронні пухлини: серозна аденокарцинома

яєчника і білатеральний РГЗ, який за гістологією і ступенем диференціювання (протоковий інфільтративний рак, G2) відрізнявся від первинної пухлини грудної залози (солідний рак, G1). Наявність таких молекулярних змін у пухлинах і присутність сімейного ракового синдрому в родині вказує, що цей варіант РГЗ має спадковий характер. Тому генетичне тестування родичів цього пробанда є необхідним для визначення носійства даної мутації, що важливо для проведення профілактичних заходів стосовно появи малігнізації не тільки у грудній залозі, але і в яєчнику.

Перебіг пухлинного процесу у хворих з однаковими мутаціями у генах BRCA1 та BRCA2 також був різним. Це може бути пов'язано з біологічними властивостями пухлинного росту, в якому надається суттєве значення й молекулярним змінам, зокрема, зв'язкам зазначених генів-супресорів із іншими генами (PTEN, TP53, генами репарації та іншими), що разом формують генні сітки.

ТАБЛИЦЯ 1. ЗІСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПУХЛИН У ХВОРИХ, В ЯКИХ ПЕРВИННИМИ БУЛИ ГОРМОНОЗАЛЕЖНІ ПУХЛИНИ (РГЗ І РТМ)

Первинна пухлина і методи лікування	Вторинна пухлина і методи лікування	Мутація в гені BRCA1	Мутація в гені BRCA2	Клінічний перебіг хвороби
Хвора І., 49 років. РГЗ 2В стадії. Інфільтративний протоковий рак (G1*). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 3С стадії у 64 роки. Аденокарцинома (G3). Комбіноване лікування.	5382insC	—	Рецидиви РЯ через 2 роки, 1 рік, 7 міс. Померла у віці 69 років від генералізації процесу.
Хвора Г., 65 років. РГЗ 2А стадії. Інфільтративний протоковий рак (G3). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 1С стадії у 72 роки, серозна аденокарцинома (G3). Комбіноване лікування.	5382insC	—	Жива протягом 11 років.
Хвора Г-к, 36 років. РГЗ II стадії. Солідний рак (G1). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 3С стадії у 57 років, папілярна серозна аденокарцинома (G3). Метакронний білатеральний РГЗ IIIВ стадії у 58 років, протоковий інфільтративний рак (G2). Комбіноване лікування.	—	6174delT	Жива протягом 12 років.
Хвора Т., 38 років. РГЗ IIIВ стадії. Протоковий інфільтративний рак (G2). Комбіноване лікування.	Метакронний РТМ 1А стадії у 39 років, аденокарцинома (G2). Комбіноване лікування.	5382insC	—	Жива протягом 9 років.
Хвора В., 57 років. РГЗ I стадії. Інфільтративний протоковий рак (G2). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 3С стадії у 64 роки, серозна папілярна аденокарцинома (G3). Комбіноване лікування.	5382insC	—	Рецидиви РЯ через 1,5 року, 1 рік, 9 міс. Померла у 67 років від генералізації процесу.
Хвора В-а, 52 роки. РТМ IC стадії. Аденокарцинома (G2). Комбіноване лікування.	Синхронний РГЗ IC стадії у 52 роки, протоковий рак (G1). Комбіноване лікування.	—	6174delT	Жива протягом 9 років.

* G1-3 – ступені диференціювання пухлин

ТАБЛИЦЯ 2. ЗІСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПУХЛИН У ХВОРИХ, В ЯКИХ ПЕРВИННИМИ ПУХЛИНАМИ БУЛИ РШ І РШМ

Первинна пухлина і методи лікування	Вторинна пухлина і методи лікування	Мутація в гені BRCA1	Мутація в гені BRCA2	Клінічний перебіг хвороби
Хвора Б., 50 років. РШ I стадії. Аденокарцинома (G2*). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 1С стадії у 54 роки, дисгермінома (G1). Комбіноване лікування.	—	6174delT	Жива протягом 7 років.
Хвора С., 33 р. РШМ IA стадії. Плоскоклітинний нероговіючий рак (G1). Комбіноване лікування.	Метакронний РЯ 1С стадії у 39 років, серозна аденокарцинома (G1). Комбіноване лікування.	—	6174delT	Жива протягом 12 років.

* G 1-3 – ступені диференціювання пухлин

Тобто функціональна взаємодія генів BRCA1/2 залежить від багатьох факторів, у тому числі від порушень гормонального гомеостазу [6–7].

Як видно з таблиць 1 і 2, де представлені результати молекулярно-генетичних досліджень гормонозалежних пухлин, мутація 5382insC у гені BRCA1 визначена лише у 4 хворих на РГЗ з різним перебігом пухлинного процесу, при цьому метакронною пухлиною в цих випадках був РЯ. Мутація 6174delT у гені BRCA2 також виявлена у 4 хворих, але первинна пухлина в них була різною: РГЗ, РШ, РТМ і РШМ.

Незважаючи на невеликий обсяг клінічного матеріалу, отримані результати мають суттєве клінічне значення, тому що, по-перше, гермінальні мутації у гені BRCA1 часто пов'язані з відсутністю рецепторів естрогену і прогестерону в пухлинних клітинах [8], що вказує на молекулярну гетерогенність РГЗ, його нечутливість до гормональної терапії. По-друге, такі мутації можуть впливати на розвиток інших неоплазій, зокрема, гормонозалежних пухлин – білатерального РГЗ та РЯ, що і

можемо спостерігати на нашому матеріалі. По-третє, за наявності в родині сімейного ракового синдрому передача мутантного гена від покоління до покоління є важливим фактором ризику розвитку злоякісних пухлин у нащадків. Загалом все це свідчить про суттєве значення тестування мутацій у даних генах-супресорах, особливо для носіїв таких мутацій [9].

Згідно з даними, наведеними у таблиці 2, у хворих на РШ і РШМ з метакронною онкологічною патологією яєчника різної гістологічної структури (дисгермінома і серозний РЯ) визначено іншу мутацію 6174delT у гені BRCA2, яку також можна вважати предиктивним фактором для розвитку раку в членів цих родин. Слід відзначити, що мутації в генах BRCA1 і BRCA2 є предиктивними факторами ризику раку не тільки органів жіночої репродуктивної системи, але й раку інших локалізацій, зокрема, простати, підшлункової залози, а також деяких синдромів, в т. ч. спадкового синдрому РГЗ та/або РЯ [10]. Тому на даний час спостерігається тенденція до профілактичного видалення органів жіночої репродуктивної системи без патологічних змін у носіїв мутацій цих генів [11].

ВИСНОВОК

Проведене дослідження виявило мутації 5382insC в гені BRCA1 у хворих, в яких первинною пухлиною був РГЗ, гетерогенність цих пухлин за морфологією, ступенем диференціювання і клінічним перебігом, який оцінювали на підставі аналізу рецидивів раку. Мутації 5382insC у гені BRCA1 та 6174delT в гені BRCA2 виявлені у 8 (18,2%) хворих, первинні пухлини мали різний генез. У більшості проаналізованих випадків захворювання (у 6 хворих із 8) метакронною пухлиною був РЯ. Наявність мутацій у досліджених пухлинах свідчить про їхню роль у розвитку як РГЗ, так і РЯ. Зв'язок пухлин, які мають різний генез, із мутаціями генів BRCA1 і BRCA2 вказує на спадковий характер даних патологічних процесів і на можливу наявність таких мутацій у родичів хворих на РГЗ або РЯ, що потребує подальшого дослідження.

Обґрунтовано значення мутацій у генах BRCA1/2 як предиктивного фактора рекурентного ризику онкологічної патології у родичів пробандів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Максимов, С.Я., Хаджимба, А.В., Катамадзе, И.Г. Рак яичников в синдроме полинеоплазии органов репродуктивной системы : материалы научной конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников», г. Великий Новгород, 17–18 мая 2001 г. – Санкт-Петербург, 2001. – 85 с.
Maksimov, S.Y., Khajymba, A.V., Katamadze, I.G. Ovarian cancer at polyneoplasia syndrome of the reproductive system organs. Materials of the scientific conference "New approaches to screening, diagnostics and treatment of ovarian cancer." Veliky Novgorod, May 17–18, 2001. St.-Petersburg (2001): 85 p.
2. Щепотін, І.Б. Первинно-множинні злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи / І.Б. Щепотін, О.В. Зотов, О.Т. Енгел // Онкологія. – 2009. – № 11 (4). – С. 249–53.
Shchepotin, I.B., Zotov, A.V., Engel, O.T. "Primary multiple malignant tumors of the female reproductive system." Oncology 11.4 (2009): 249–53.
3. Pruthi, S., Gostout, B.S., Lindor, N.M. "Identification and Management of Women with BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer." Mayo Clinic Proceedings 85.12 (2010): 1111–20.
4. Meindl, A., Ditsch, N., Kast, K., et al. "Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts." Dtsch Arztebl Int 108.19 (2011): 323–30.
5. Kim, M.K., Song, S.Y., Do, I.G., et al. "Synchronous gynecologic malignancy and preliminary results of Lynch syndrome." J Gynecol Oncol 22 (2011): 233–8.
6. Liu, S., Ginestier, C., Charafe-Jauffret, E., et al. "BRCA1 regulates human mammary stem/progenitor cell fate." Proc Natl Acad Sci USA 105 (2008): 1680–5.
7. Kang, H.J., Yi, Y.W., Kim, H.J., et al. "BRCA1 negatively regulates IGF-1 expression through an estrogen-responsive element-like site." Cell Death Dis 12.3 (2012): 336.
DOI: 10.1038/cddis.2012.78
8. Wang, L., Di, L.-J. "BRCA1 and Estrogen/Estrogen Receptor In Breast Cancer: Where They Interact?" Int J Biol Sci 10.5 (2014): 566–75.
9. Lakhani, S.R., Vijver, M.J., Jacquemier, J., et al. "The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in BRCA1 and BRCA2." J Clin Oncol 20.9 (2012): 2310–18.
10. Kwon, J.S., Tinker, A., Pansegrau, G., et al. "Prophylactic Salpingectomy and Delayed Oophorectomy as an Alternative for BRCA Mutation Carriers." Obstetrics and gynecology 121.1 (2013): 14–24.
11. Roukos, D.H., Briasoulis, E. "Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome." Nature Clinical Practice Oncology 4 (2007): 578–90.

МУТАЦІЇ В ГЕНАХ BRCA1 ТА BRCA2 У ХВОРИХ ІЗ ПЕРВИННО-МНОЖИННИМИ ПУХЛИНАМИ

О.В. Палійчук, к. мед. н., докторант відділу протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, лікар гінеколог-онколог онкогінекологічного центру КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер»

Первинно-множинні злоякісні пухлини належать до недостатньо вивченої онкологічної патології. Критерії первинної множинності пухлин: вони мають розташовуватись у різних органах, їхня морфологія повинна бути неоднаковою, кожна пухлина має давати власні метастази. За часом виникнення розрізняють синхронні та метакронні пухлини.

Проведено дослідження з метою зіставлення клінічної характеристики первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи з результатами морфологічного і молекулярно-генетичного дослідження пухлин.

До комплексного клінічного, морфологічного і молекулярно-генетичного обстеження увійшли 44 жінки віком 23–83 роки, з первинно-множинними злоякісними пухлинами органів жіночої репродуктивної системи, в родинях яких хворіли на рак родичі першого та другого ступеня спорідненості, що відповідало сімейному раковому синдрому (синдром Лінча 2-го типу). Молекулярно-генетичне дослідження включало виявлення найбільш поширених у слов'янській популяції мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 – відповідно 5382insC і 6174delT.

Дослідження виявило мутації 5382insC у гені BRCA1 у хворих, в яких первинною пухлиною був рак грудної залози, гетерогенність цих пухлин за морфологією, ступенем диференціювання і клінічним перебігом, який оцінювали на підставі аналізу рецидивів раку. Мутації 5382insC у гені BRCA1 та 6174delT у гені BRCA2 виявлені у 8 (18,2%) хворих, первинні пухлини мали різний генез. У більшості проаналізованих випадків захворювання (у 6 хворих з 8) метакронною пухлиною був рак яєчника. Наявність мутацій у досліджених пухлинах свідчить про їхню роль у розвитку як раку грудної залози, так і раку яєчника. Зв'язок пухлин, які мають різний генез, з мутаціями генів BRCA1 і BRCA2 вказує на спадковий характер даних патологічних процесів і на можливу наявність таких мутацій у родичів хворих на рак грудної залози або рак яєчника, що потребує подальшого дослідження.

Обґрунтовано значення мутацій у генах BRCA1/2 як предиктивного фактора рекуррентного ризику онкологічної патології у родичів пробандів.

Ключові слова: первинно-множинні злоякісні пухлини, гени BRCA1 і BRCA2, мутації 5382insC і 6174delT, рак грудної залози, рак яєчника.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

О.В. Палійчук, к. мед. н., докторант отдела противоопухолевой терапии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, врач гинеколог-онколог онкогинекологического центра КУ «Черкасский областной онкологический диспансер»

Первично-множественные злокачественные опухоли относятся к недостаточно изученной онкологической патологии. Критерии первичной множественности опухолей: они должны располагаться в разных органах, их морфология должна быть неодинаковой, каждая опухоль должна давать собственные метастазы. По времени возникновения различают синхронные и метакронные опухоли.

Проведено исследование с целью сопоставления клинической характеристики первично-множественных опухолей органов женской репродуктивной системы и результатов морфологического и молекулярно-генетического исследования опухолей.

В комплексное клиническое, морфологическое и молекулярно-генетическое обследование вошли 44 пациентки в возрасте 23–83 года с первично-множественными злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы, в семьях которых болели раком родственники первой и второй степени родства, что соответствовало семейному раковому синдрому (синдром Линча 2-го типа). Молекулярно-генетическое исследование включало выявление наиболее распространенных в славянской популяции мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 – соответственно 5382insC и 6174delT.

Исследование выявило мутации 5382insC в гене BRCA1 у больных, у которых первичной опухолью был рак грудной железы, гетерогенность этих опухолей по морфологии, степени дифференцирования и клиническому течению, которое оценивали на основании анализа рецидивов рака. Мутации 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2 выявлены у 8 (18,2%) больных, первичные опухоли имели разный генезис. В большинстве проанализированных случаев заболевания (у 6 больных из 8) метакронной опухолью был рак яичника. Наличие мутаций в исследованных опухолях указывает на их роль в развитии как рака грудной железы, так и рака яичника. Связь опухолей, которые имеют разный генезис, с мутациями генов BRCA1 и BRCA2 указывает на наследственный характер данных патологических процессов и на возможное наличие таких мутаций у родственников, больных раком грудной железы или раком яичника, что требует дальнейшего изучения.

Обосновано значение мутаций в генах BRCA1/2 как предиктивного фактора рекуррентного риска онкологической патологии у родственников пробандов.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, гены BRCA1 и BRCA2, мутации 5382insC и 6174delT, рак грудной железы, рак яичника.

BRCA1 AND BRCA2 GENES MUTATIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY TUMORS

O.V. Paliychuk, PhD, doctoral candidate of the Antitumor Therapy Department, Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology named after R.E. Kavetsky of the National Academy of Sciences of Ukraine, gynecologist-oncologist of the Oncogynecology Centre Communal Institution "Cherkassy Regional Oncology Dispensary"

Multiple primary tumors are understudied cancer. Criteria multiplicity of primary tumor: a tumor should be located in different organs, their morphology must be unequal, and each tumor should provide their own metastases. At the time of appearance there are synchronous and metachronous tumors.

The study to compare the clinical characteristics of multiple primary cancers of the female reproductive system and results of morphological and molecular genetic tumor research was performed.

The complex clinical, morphological and molecular genetic research included 44 patients aged 23–83 years with primary multiple malignant tumors of the female reproductive system, in families whose relatives suffered from cancer of the first and second degree, which corresponds to a cancer family syndrome (Lynch syndrome II). Molecular genetic study included identification of the most common in the Slavic populations BRCA1 and BRCA2 genes mutations – 5382insC and 6174delT respectively.

Study found 5382insC mutations in the BRCA1 gene in patients whose primary tumor was breast cancer, heterogeneity of tumor morphology, degree of differentiation and the clinical course, which was judged on the basis of analysis of cancer recurrence. 5382insC mutations in BRCA1 gene and 6174delT mutations in BRCA2 gene detected in 8 (18.2%) patients, the primary tumor had a different genesis. In most of the cases (6 patients out of 8) of metachronous tumor was ovarian cancer. The presence of mutations in the investigated tumors indicates their role in the development of breast cancer and ovarian cancer. Further investigation need to identify association between different genesis tumors with BRCA1 and BRCA2 gene mutations and investigation of hereditary pathological processes and the possible presence of these mutations in relatives of patients with breast or ovarian cancer.

It is proved the BRCA1/2 genes mutations as a predictive factor of the recurrence cancer risk in proband's relatives.

Keywords: multiple primary tumors, BRCA1 and the BRCA2 genes, 5382insC and 6174delT mutations, breast cancer, ovarian cancer.