

Наследственный рак молочной железы и яичников

ЛЮБЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, БАТЕНЕВА ЕЛЕНА ИЛЬИНИЧНА, АБРАМОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ, ЕМЕЛЬЯНОВА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, БУДИК ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ТЮЛЯНДИНА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА, КРОХИНА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА, ВОРОТНИКОВ ИГОРЬ КОНСТАНТИНОВИЧ, СОБОЛЕВСКИЙ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ, НАСЕДКИНА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ПОРТНОЙ СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

Ежегодная заболеваемость раком молочной железы (PMЖ) в мире составляет 1383000 случаев. Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития PMЖ и рака яичников (РЯ). Доля наследственно-обусловленного PMЖ колеблется от 5 до 10%, что составляет 69150-138000 случаев. Семейную историю накопления PMЖ и опухолей женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин. Таким образом, пациенты с наследственными и семейными формами PMЖ в целом составляют 345700 от всех диагностированных случаев PMЖ [1]. Наследственный рак яичников встречается с частотой 10-17% [2,3].

Наследственные PMЖ и РЯ характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, ранним возрастом возникновения и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [3-6].

По данным многочисленных исследований, 20-50% наследственного рака молочной железы (НPMЖ) и 90-95% — наследственного рака яичников (НРЯ) у женщин, а также от 4 до 40% PMЖ у мужчин обусловлены герминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 [2,3,7,8]. С учетом синдромальной патологии НPMЖ и НРЯ могут быть ассоциированы также с мутациями в генах TP53, CHEK2, MLH1, MSH2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGFR2 и др. (таблица 1).

Контактная информация:

Л. Н. Любченко¹, Е. И. Батенева¹, И. С. Абрамов^{1 и 2}, М. А. Емельянова^{1 и 2}, Ю. А. Будик¹, А. С. Тюляндина¹, О. В. Крохина¹, И. К. Воротников¹, В. А. Соболевский¹, Т. В. Наседкина², С. М. Портной¹, где:

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский Онкологический Научный Центр им. Н. Н. Блохина РАМН, clingen@mail.ru;
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук.

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 значительно увеличивают индивидуальный риск развития PMЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене BRCA1 в возрасте 70 лет составляют 57-65% в отношении развития PMЖ и 39-40% — РЯ. Риск развития PMЖ для носителей мутаций в гене BRCA2 составляет 45-49%, тогда как риск РЯ не превышает 11-18% [9]. При отягощенном семейном анамнезе риски возрастают: для носителей мутаций в гене BRCA1 до 87%, в отношении развития PMЖ, и до 44% в отношении развития РЯ [10]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 — до 84% и 27% в отношении развития PMЖ и РЯ, соответственно [11]. Данные о мутациях и полиморфных вариантах в генах BRCA1 и BRCA2, в том числе их клинической

значимости, объединены в Международной базе Breast Cancer Information Core (BIC) [12]. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя («founder» эффект) — преобладание нескольких мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, специфичных для этнической группы. В странах Восточной Европы и в России широко распространены определенные мутации в гене BRCA1, что позволяет внедрять соответствующие молекулярные скрининговые программы и оптимизировать генетическое тестирование [7]. В российской популяции преобладают мутации в гене BRCA1, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, в то время как мутации, идентифицированные в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), уникальны

Таблица 1

Вовлеченный ген и его локализация	Основные клинические проявления
BRCA1 (17q21) BRCA2 (13q12.3)	PMЖ, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома, рак толстой кишки
TP53 (17p13.1) CHEK2 (22q12.1)	PMЖ, мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкозы, рак коры надпочечников
MSH2 (2p22-p21) MSH3 (5q11-q12) MSH6 (2p16) MLH1 (3p21.3) PMS1 (2q31-q33) PMS2 (7p22)	рак толстой кишки, первично-множественные злокачественные опухоли: рак тела матки, яичников, молочной железы, желудка, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; возможно сочетание с опухолями головного мозга (синдром Тюрко) или множественными аденомами сальных желез (синдром Торре)
ATM (11q22.3)	лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, поражения кожи, дефицит иммунной системы, глиома, медуллобластома, PMЖ
CDH1 (16q22.1)	рак желудка, дольковый PMЖ
PTEN (10q23.31)	поражение слизистых оболочек и кожи, множественные гамартомы (чаще в желудочно-кишечном тракте), PMЖ, рак щитовидной железы, опухоли матки и др.
STK11 (19p13.3)	Пигментация кожи, слизистой оболочке ротовой полости, множественные гамартомы желудочно-кишечного тракта, PMЖ, герминогенные опухоли
NBS1 (8q21)	микроцефалия, комбинированный первичный иммунодефицит, повышенная чувствительность к радиоактивному излучению, PMЖ
BRIP1/FANCD1 (17q21.31) PALB2/FANCD2 (16p11.2) FANCA (16q24.3)	апластическая анемия, аномалии скелета, неврологические расстройства, врожденные пороки сердца, PMЖ

[3,13], что учитывается при формировании диагностической панели для широкомасштабного скрининга в российской популяции. Согласно целому ряду исследований, преобладающей в России является мутация 5382insC в гене BRCA1, она составляет около 70% всех мутаций в этом гене BRCA1 при PMЖ [3,13-17] и около 60% при РЯ [3,18]. В гене BRCA1 часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG [3,13,15,16]. В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене BRCA1 [3,14,16,17] и мутация 6174delT в гене BRCA2 [3,15,16].

Фенотипическая гетерогенность BRCA-ассоциированного PMЖ отмечена во многих исследованиях, в том числе и российских. Для наследственного PMЖ характерен более молодой возраст развития заболевания, преобладание инфильтративно-протокового рака.

Около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы являются трижды негативными (ER-, PR-, HER2/neu-) [3], но только 10% ранних трижды негативных опухолей являются BRCA1-позитивными [19]. У носителей мутаций в гене BRCA1 чаще встречаются трижды негативные опухоли с базальным фенотипом.

У больных PMЖ-носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 значительно повышен риск развития контралатерального PMЖ: кумулятивный риск через 25 лет после постановки первичного диагноза PMЖ составляет 47,4%. Максимальный риск развития контралатерального PMЖ — 62,9% отмечен при манифестации первичного PMЖ в возрасте до 40 лет, в то время как риск развития контралатерального PMЖ у носителей мутаций в гене BRCA1, заболевших после 50 лет, не превышает 19,6% [20]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в 2000-2008 гг., гер-

минальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были найдены у 37,3% больных двусторонним РМЖ, в том числе у 57% больных, заболевших в возрасте до 41 года [3].

Для наследственного BRCA1-ассоциированного РЯ также характерен более молодой в сравнении со спорадическим РЯ возраст развития заболевания — 48 vs 56 лет. Гистологический тип наследственного РЯ чаще представлен серозной сосочковой цистаденокарциномой (70-80%), редко встречаются муцинозные опухоли (0-1%), наблюдается выраженный лечебный патоморфоз [3].

Критерии включения пациентов в группы риска с последующим генетическим тестированием с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа соответствующих национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [21,22] и США [23] можно выделить следующие общие моменты:

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (если доступен биологический материал);
2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитываются количество и степень родства заболевших родственников, возраст постановки диагноза);
3. Показаниями для генетического тестирования пациента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двустороннего РМЖ, РМЖ у мужчины.

Онкологически отягощенный семейный анамнез является бесспорным и самым важным показанием к генетическому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отношении родственников пациента, использование только этого критерия недостаточно. В российском исследовании неотобранной выборки больных РМЖ (более 1000 человек) при медико-генетическом консультировании пациенток с выявленными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, показано, что у 23% пробан-

дов в семье не было отмечено случаев злокачественных новообразований [16].

В большинстве национальных руководств ранний (до 35-45 лет) индивидуальный возраст манифестации РМЖ, двусторонний РМЖ или РЯ в любом возрасте считаются достаточными показаниями для генетического тестирования.

В некоторых странах (США, Нидерланды, Израиль) дополнительными критериями являются морфологические особенности РМЖ (трижды негативный рак в возрасте моложе 40-60 лет), наследственная синдромальная патология (накопление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие), а также этническая принадлежность (евреи Ашкенази) [21-23].

При генетическом тестировании пациентов с трижды негативным РМЖ мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обнаруживаются в 10-16% случаев, причем для получения более корректных результатов рекомендовано не вводить ограничения по возрасту постановки диагноза. По данным канадского исследования, проведение генетического тестирования больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [24]. Одним из дополнительных критериев для выполнения генетического тестирования является наличие у больной редкого морфологического подтипа — медулярного РМЖ, характеризующегося превалированием мутаций в гене BRCA1.

С учетом анализа мировых данных и собственного опыта, в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН применяются следующие критерии включения в группы риска:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родственников I-II степени родства, особенно РМЖ в возрасте до 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные злокачественные новообразования, РМЖ у мужчин, наследственные онкологические синдромы);
2. Личный анамнез:
 1. РМЖ в возрасте до 50 лет;
 2. двусторонний (синхронный, метахронный) РМЖ;
 3. первично-множественные злокачественные новообразования, в том числе сочетание РМЖ и РЯ;

4. морфологические особенности РМЖ: трижды негативный РМЖ (опухоли ER-, PR-, HER2/неu-), медуллярный РМЖ;
5. РЯ, рак фаллопиевых труб, канцероматоз брюшины в любом возрасте;
6. РМЖ у мужчин.

Дополнительно могут использоваться различные модели для оценки вероятности носительства мутации в генах BRCA1 и BRCA2 (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchester score, Penn II и другие), основанные на семейном онкологическом анамнезе (РМЖ, РЯ, иногда злокачественные новообразования других локализаций).

Во многих экономически развитых странах существуют государственные программы страхования, включающие медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностику с целью определения наследственной предрасположенности к РМЖ/РЯ, и именно с этим связано жесткое формирование критериев включения в группы риска. В России генетическое тестирование не входит в программы медицинского страхования. Врач-генетик определяет целесообразность генетического тестирования индивидуально с учетом личного и семейного анамнеза с последующим расчетом риска развития вторых первичных опухолей. Генетическое тестирование проводят в сертифицированных клинико-диагностических лабораториях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение молекулярной диагностики. Интерпретация результатов генетического тестирования должна проводиться сертифицированным врачом-генетиком, специализирующимся в области онкологии, с привлечением медицинского психолога при возникновении этических и психологических проблем.

Для детекции известных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в России наибольшее распространение получили методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также методы с использованием биологических микрочипов. Для определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 используется автоматическое секвенирование по Сэнгеру. Для обнаружения крупных геномных перестроек, частота которых составляет от 2 до 10%, применяют метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe

Amplification) и другие. Показана перспективность технологии секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) для генетической диагностики наследственного РМЖ и/или РЯ с целью обнаружения мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и TP53 и др. Преимуществом NGS является возможность выявлять не только точечные мутации, небольшие делеции и вставки, но и протяженные делеции и дубликации. Наиболее актуально проведение высокопроизводительного секвенирования в случае высокой вариабельности исследуемых участков генома.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН было выполнено пилотное исследование с использованием метода NGS по изучению последовательности кодирующей части гена TP53 у 22 пациенток, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН по поводу первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН), одним из которых являлся РМЖ, включая двусторонний РМЖ (ДРМЖ), без мутаций в генах BRCA (wtBRCA). Герминальные мутации гена TP53 являются этиологической генетической основой синдрома Ли-Фраумени, симптомокомплекс которого включает РМЖ у молодых женщин. Клиническая и генетическая гетерогенность, а также высокая частота герминальных мутаций в гене TP53, в том числе и мутаций de novo, обуславливают высокую экспрессивность и пенетрантность заболевания в течение жизни. Многофункциональность гена TP53 и вовлеченность в канцерогенез различных опухолей — около 50-75% спорадических форм рака имеют структурно-функциональные перестройки в гене TP53 — обосновывают применение ДНК-тестирования с целью выявления носителей мутаций в гене TP53 среди онкологических больных.

В исследовании были использованы клинические данные и образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen). Для наработки ампликонов применяли готовую к использованию панель SeqPlate TP53 (TibMolBiol, Германия) с лиофилизированными фьюжн-праймерами к 4-11 экзонам гена TP53, содержащими специфические последовательности для секвенирования на платформе GS Junior 454/Roche. Данная панель

позволяет проводить поиск точечных мутаций с 4 по 11 экзон гена TP53.

После наработки библиотеки ДНК проводили эмульсионную клональную амплификацию и далее секвенирование с использованием прибора GS Junior Roche/454. Анализ данных и идентификацию мутаций в отсеквенированных экзонах и интронных областях проводили при помощи программы Amplicon Variant Analyser (454/Roche). Результат секвенирования представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в результате секвенирования последовательностей 4-11 экзона гена TP53 было выявлено значительное количество мутаций и полиморфных вариантов в экзонных и интронных областях. Интересно отметить, что среди обнаруженных однонуклеотидных замен есть очень редкие варианты, встречающиеся в популяции с частотой менее 0,001. Тем не менее, они были

выявлены в сравнительной небольшой выборке пациентов. С помощью NGS было подтверждено наличие ранее обнаруженной мутации 2637 С/Т, приводящей к образованию стоп-кодона вместо аргинина в 306 кодоне. Также была выявлена герминальная миссенс-мутация 2100С/А в 241 кодоне 7 экзона в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене серина на тирозин S241Y (с.722С>А; 2100С/А), ранее не выявленная с использованием стандартных методов диагностики (Мутация зарегистрирована в Международной базе данных IARC TP53 и была диагностирована у пациентки с ПМЗН в составе синдрома Ли-Фраумени). Проводится анализ функциональной и клинической значимости обнаруженных вариантов.

В группах высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ для подтверждения/исключения генетической предрас-

Таблица 2. Результаты TP53 – генотипирования с использованием NGS

Вариант	Название	Частота минорного аллеля в европейских популяциях	Локализация	Количество пациентов	Диагноз
6602 С/Т	rs17881850	A(T)=0.005	Интрон	2 С/Т	ПМЗН ДРМЖ
5646 С/Т	rs150293825	Встречается очень редко	Экзон, синонимичная мутация	1 С/Т	ДРМЖ
2232 С/Т	rs12947788	T=0,163 (до 0,5)	Интрон	4 С/Т	ПМЗН
2252 Т/Г	rs12951053	G=0,163 (до 0,5)	Интрон	4 Т/Г	ПМЗН ДРМЖ
5762 А/Т	rs17880847	A(T)=0.004	Интрон	1 А/Т	ДРМЖ
80 Г/А	rs1800370	A(T)=0.012	Экзон	2 Г/А	ДРМЖ
2818 Т/С	rs1800370	C(G)=0.017	Интрон	2 Т/С	ПМЗН ДРМЖ
2637 С/Т	rs121913344	нет данных	Экзон, стоп-кодон	1 С/Т	ДРМЖ
187 С/Г	rs1042522	G=0.398	Экзон	8 С/Г, 4 Г/Г	ДРМЖ
2100 С/А	Ser241Tyr	-	Экзон	1 С/А	ДРМЖ
1544 А/Г	rs1625895	T=0.137	Экзон	9 А/Г, 12 Г/Г	ДРМЖ

положенности в первую очередь проводится скрининг с целью выявления частых (повторяющихся) мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Проведение тестирования в данном объеме является целесообразным, учитывая его невысокую стоимость и доступность во многих специализированных клинико-диагностических лабораториях. Выполнение такого скрининга всем больным РМЖ (не входящим в группу высокого риска) обоснованно, но не обязательно.

При отрицательном результате скринингового теста у больной с отягощенным онкологическим анамнезом рассматривается вопрос об установлении полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 методом секвенирования по Сэнгеру, который является «золотым стандартом» в области молекулярно-генетической диагностики. Возможно проведение дополнительных исследований, в том числе массового параллельного секвенирования, которое рассматривается в качестве перспективной универсальной диагностической технологии при наследственных онкологических заболеваниях.

В ходе расширенного генетического обследования с целью дифференциальной диагностики и исключения ложноотрицательного результата при отсутствии мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 может быть проведен поиск мутаций в других генах (MLH1, MSH2, TP53, CHEK2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGFR2), ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ и/или РЯ. На сегодняшний день, однако, данные об этих ассоциациях противоречивы, сложны в интерпретации и могут быть использованы для индивидуализации диагностики и лечения РМЖ и/или РЯ ограниченно. Подобное генетическое тестирование может быть рекомендовано к включению в программу молекулярно-генетической диагностики при наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ в онкологических центрах, обладающих высокотехнологичной научной базой и соответствующим клиническим опытом.

При отказе от проведения молекулярно-генетической диагностики пациентки из группы высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ остаются под динамическим наблюдением врача-генетика в условиях онкодиспансера.

После проведения генетического тестирования необходима повторная консультация: пациенту сообщаются результаты, объясняются альтернативные варианты наблюдения/лечения, предлагается (в случае обнаружения генетического дефекта) обследование родственников первой степени родства, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования с 50% — ной вероятностью передачи мутантного аллеля. Генетическое тестирование у родственников пациентки должно проводиться добровольно по достижении совершеннолетия или возраста начала скрининговых исследований с целью ранней диагностики РМЖ и РЯ.

Носителей мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и других включают в специализированный клинико-генетический канцер-регистр с последующим диспансерным наблюдением с привлечением междисциплинарной команды специалистов (онкологов, хирургов-маммологов, гинекологов, химиотерапевтов, психологов и других).

Отрицательный результат тестирования позволяет исключить высокий генетически-детерминированный риск развития РМЖ и РЯ, однако не исключает общепопуляционный риск и необходимость проведения стандартных скрининговых программ. Немаловажным фактором является снятие тревожности и психоэмоционального дискомфорта в случае отсутствия семейной мутации.

Важно отметить, что если мутации в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ (BRCA1, BRCA2 и др.), не обнаружены, но личный и/или семейный анамнез не позволяет исключить наследственную природу заболевания, пациенты остаются под активным динамическим наблюдением в условиях онкодиспансера, программа которого должна быть такой же интенсивной, как и для выявленных носителей мутаций.

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 включают:

1. самообследование молочных желез — 1 раз в месяц с 18 лет;
2. ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез, маммография в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) — 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учетом семейного анамнеза);

3. трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (или в сочетании с доплерографией) — 1 раз в 6 месяцев с 25 лет;
4. определение уровня маркеров СА-15.3, СА-125-1 раз в 6 месяцев с 25 лет;
5. консультации гинеколога и маммолога — 1 раз в 6-12 месяцев с 18 лет.

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный дополнительный к маммографии метод для женщин с высоким риском развития РМЖ. Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94%. В молодом возрасте ткань молочной железы характеризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при ее низкой плотности в программу скрининга целесообразно включать МРТ [25].

Для большинства женщин из группы высокого риска ежегодный скрининг (маммографию в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25-30 лет. Однако существует риск развития РМЖ в результате регулярного облучения при проведении маммографии. У молодых женщин он может перевесить положительный эффект, поэтому некоторые специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ рекомендовано проводить с 25 до 55 лет (возрастной инволюции ткани молочной железы). УЗКТ может быть использована у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы в дополнение к маммографии, но не рекомендуется без нее [26].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эффективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день является сочетание трансвагинального ультразвукового исследования и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 1 раз в 6 месяцев с 25 лет [26].

В рамках медико-генетического консультирования лица репродуктивного возраста должны быть информированы о возможности проведения генетического тестирования на на-

личие мутации в генах BRCA1, BRCA2 и др. у плода в пренатальном периоде или у эмбрионов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявление клинически-значимой мутации у плода не является абсолютным показанием для прерывания беременности в связи с поздней манифестацией РМЖ и/или РЯ и неполной пенетрантностью мутаций.

В мировой онкологической практике показан хороший эффект профилактических операций — мастэктомии и двусторонней сальпинго-овариэктомии, которые снижают и заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90-95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития и РЯ, и РМЖ. Она показана носительницам мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст — 35-40 лет) [27,28]. В России законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

При планировании хирургического лечения по поводу BRCA-ассоциированного РМЖ целесообразно обсудить с больной возможность проведения профилактической операции на контралатеральной молочной железе. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН получено разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии «Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией», ФС № 2011/009 от 03.02.2011 г.

В ретроспективном исследовании J. C. Vouhey и соавт. (2010) сообщается о более высоких показателях общей и безрецидивной выживаемости женщин с ранним РМЖ и отягощенным семейным анамнезом, перенесших контралатеральную профилактическую мастэктомию. В группе только лечебной мастэктомии общая 10-летняя выживаемость составила 74%, в то же время в группе с превентивной мастэктомией этот показатель достигал 83% [29]. В дополнение к лечебной эффективности профилактических мастэктомий V. R. Grann и соавт. (1998) показали и экономическую целесообразность использования превентивных операций по сравнению с наблюдением [30].

Литература

- Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19 (6):1723-31.
- Lalwani N., Prasad S. R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*. 2011 May-Jun; 31 (3):625-46.
- Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика [диссертация]. Москва 2009: РОНЦ им.Н. Н. Блохина (ПAMH).
- Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая Онкология* 2010; 11 (4): 258-66.
- van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34 (2):71-88.
- Lynch H. T., Casey M. J., Snyder C. L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3 (2):97-137.
- Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 6): 93-8.
- Narod S. A., Foulkes W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — V. 4. — P. 665-676.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
- Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., Narod S. A., Goldgar D. E. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 343:692-5.
- Ford D., Easton D. F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1998; 62:676-89.
- Breast Cancer Information Core (BIC), web: research.nhgri.nih.gov/bic.
- Поспехова Н. И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики [диссертация]. Москва 2011: РОНЦ им.Н. Н. Блохина (ПAMH).
- Грудинина Н. А., Голубков В. И., Тихомирова О. С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика* 2005; 41 (3): 405-10.
- Часовникова О. Б., Митрофанов Д. В., Демченко Д. О. и соавт. BRCA1 и BRCA2 мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сибирский Онкологический Журнал* 2010; 5: 32-5.
- Батенева Е. И., Мещеряков А. А., Любченко Л. Н. и соавт. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральский Медицинский Журнал* 2011, 03 (81): 69-73.
- Iyevleva A. G., Suspitsin E. N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010; 298: 258-63.
- Шубин В. П., Карпунин А. В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников // *Медицинская генетика*. — 2011. — Т.10. — № 4. — с.39-47.
- Young S. R., Pilarski R. T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 9:86, 2009.
- Graeser M. K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27 (35):5887-92.
- Gadzicki D., Evans D. G., Harris H. et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*. 2011 Jun;2 (2):53-69.
- Balmaña J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5: v20—2.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Kwon J. S., Gutierrez-Barrera A. M., Young D. et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in

- breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28 (27):4214-20.
25. Bigenwald R. Z., Warner E., Gunasekara A. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Mar; 17 (3):706-11.
26. Американское Онкологическое Общество, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/Cancer/index>.
27. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304 (9):967-75.
28. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23 (5):526-30.
29. Boughey J. C., Hoskin T. L., Degenim A. C. et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 (10):2702-9.
30. Grann V. R., Panageas K. S., Whang W. et al. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16 (3):979-85.