



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Коллектив авторов, 2018
УДК [618.19+618.11]-006.6:612.6.051-084:575.1

С. А. Лаптиеv^{1*}, М. А. Корженевская¹, А. П. Соколенко², А. Г. Иевлева²,
Е. Н. Имянитов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ

Резюме

Наследственный рак молочной железы и яичников является одной из самых распространенных генетических патологий. Медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными формами рака и членов их семей является неотъемлемой составляющей оказания онкологической помощи, так как позволяет разработать комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на наблюдение за здоровыми индивидуумами и создание персонализированных подходов к лечению пациентов.

Ключевые слова: семейные формы рака, наследственный рак молочной железы и рак яичников, гены *BRCA 1/2*, медико-генетическое консультирование, профилактика

Лаптиеv С. А., Корженевская М. А., Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25(2):7–18. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.

* Автор для связи: Лаптиеv Сергей Александрович, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: telula87@gmail.com.

© Composite authors, 2018
UDC [618.19+618.11]-006.6:612.6.051-084:575.1

S. A. Laptiev^{1*}, M. A. Korzhenevskaja¹, A. P. Sokolenko², A. G. Iyevleva²,
E. N. Imyanitov²

¹ Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

² Federal State Budgetary Institution «N. N. Petrov Institute of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg

MEDICAL AND GENETIC COUNSELING OF HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

Summary

Hereditary breast and ovarian cancer is one of the most common genetic pathology. Medical and genetic counseling of patients with hereditary breast and ovarian cancer and their families plays the important role in cancer care, as it helps to develop the set of diagnostic, preventive and therapeutic measures aimed at monitoring healthy individuals and to create personalized approaches to the treatment of patients.

Keywords: familial cancer, hereditary breast and ovarian cancer, genes *BRCA 1/2*, medical and genetic counseling, preventive care

* Laptiev S. A., Korzhenevskaja M. A., Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Imyanitov E. N. Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):7–18. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.

Corresponding author: Sergei A. Laptiev, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: telula87@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых частых онкологических заболеваний, диагностируемых у женщин [1]. Ежегодно в мире

регистрируется около 1,7 млн новых случаев РМЖ [2]. Встречаемость РМЖ сильно варьирует в разных странах: она наиболее высокая среди жителей Северной Америки и Западной Европы и прибли-

зительно в 8 раз ниже среди женщин Японии и Китая [3, 4]. Среди всех онкологических заболеваний РМЖ и рак яичников (РЯ) относятся к самым частым разновидностям семейных форм рака. От 5 до 10 % случаев РМЖ и от 10 до 15 % случаев РЯ (особенно высокой степени злокачественности) являются наследственными [2, 5, 6]. Наиболее распространенные формы наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском развития РЯ, поэтому в медицинской литературе обычно применяется термин «синдром наследственного РМЖ и РЯ» («hereditary breast-ovarian cancer syndrome»). Эти онкологические заболевания представляют собой важную медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения [2].

Открытие семейных форм рака

В 1866 г. Р. Вгоса стал первым, кто описал семью с высокой частотой карцином молочной железы. Его супруга страдала РМЖ в молодом возрасте, и, когда он составил родословную ее семьи, он обнаружил, что опухоли молочной железы встречались в четырех поколениях. Его доклад был первым из

многих, указавших на то, что РМЖ может быть наследственным и передаваться из поколения в поколение [7]. Возможность существования наследственных форм рака также предположил А. Warthin в 1913 г. Он описал 4 семьи, в которых рак желудка наблюдался в пяти поколениях, и впервые ввел специальный термин для таких случаев — «раковая семья». В 1960–1990-х гг. был осуществлен целый ряд исследований, приведших к уточнению роли наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований и к идентификации конкретных генетических событий, ответственных за возникновение семейных раков разных локализаций. Важным шагом в понимании механизмов развития наследственной опухолевой патологии стала сформулированная в 1971 г. А. Knudson «двухударная» модель канцерогенеза, в соответствии с которой, для запуска процесса трансформации нормальных клеток в опухолевые необходимо присутствие двух независимых мутаций в генах — супрессорах опухолевого роста. На основе анализа данных литературы о детских эмбриональных новообразованиях авторы пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации

Таблица 1

Наследственные синдромы, ассоциированные с РМЖ и РЯ [15]

| Гены | Синдром (ОМIM#) | Риск развития новообразования в случае гетерозиготного носительства мутации |
|---|---|---|
| <i>BRCA1</i> (17q21) | Синдром наследственного РМЖ и РЯ (113705) | РМЖ: высокий риск (50–80 %). РЯ: высокий риск (40–50 %). Рак желудка |
| <i>BRCA2</i> (13q12.3) | Синдром наследственного РМЖ и РЯ (600185) | РМЖ, высокий риск (50–70 %). РЯ, промежуточный риск (10 %). Рак простаты, рак поджелудочной железы, меланома, рак желудка |
| <i>CHEK2</i> (22q12.1) | СНЕК2-ассоциированный РМЖ | РМЖ: 2-кратное увеличение риска |
| <i>PALB2</i> (16p12). <i>FANCA</i> (16q24.3). <i>FANCE</i> (6p22-p21). <i>BRIP1</i> (17q22) | Синдромы, ассоциированные с генами семейства <i>FANC</i> (114480, 610355, 607139, 600901, 605882) | Ген <i>PALB2</i> : значительное увеличение риска РМЖ. Другие гены семейства <i>FANC</i> : умеренное увеличение риска РМЖ |
| <i>CDH1</i> (16q22.1) | Синдром семейного рака желудка и лобулярного РМЖ (192090) | Рак желудка: высокий риск. Дольковый РМЖ: умеренное увеличение риска |
| <i>ATM</i> (11q22.3) | Синдром Луи – Бар (208900) | РМЖ: умеренное увеличение риска |
| <i>TP53</i> (17p13.1) | Синдром Ли – Фраумени (151623) | Высокая частота развития РМЖ в молодом возрасте, саркомы, остеосаркомы, опухоли мозга, лейкемии, аденокортикальных карцином |
| <i>PTEN</i> (10q23.31) | Синдром Коудена (158350) | Высокий риск развития рака различных локализаций (РМЖ, рак щитовидной железы, рак эндометрия и др.) |
| <i>PTEN</i> (10q23.31) | Синдром Баньяна – Рилей – Ривалькаба (153480) | Высокий риск развития РМЖ, менингиомы, фолликулярных опухолей щитовидной железы |
| <i>STK1</i> (19p13.3) | Синдром Пейтц – Егерса (175200) | Повышенный риск развития новообразований различных локализаций (РМЖ, рак поджелудочной железы, рак шейки матки) |
| <i>MSH2</i> (2p22-p21). <i>MSH3</i> (5q11-q12). <i>MSH6</i> (2p16). <i>MLH1</i> (3p21.3). <i>PMS1</i> (2q31-q33). <i>PMS2</i> (7p22) | Синдром Линча, тип 2 (114400) | Значительное увеличение риска рака эндометрия и колоректального рака. Реже развиваются опухоли других органов (желудок, яичники, органы мочеполовой системы, глиальные опухоли мозга) |

могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. При этом в случае ненаследственной (спорадической) формы рака оба мутационных события должны произойти в одной соматической клетке. При наследственном раке одно из генетических повреждений (герминальная мутация) с большой вероятностью может быть унаследовано от одного из родителей и присутствовать во всех соматических клетках у потомков [8, 9].

Генетическая гетерогенность наследственного рака молочной железы и рака яичников

Исследования семей с признаками наследственного РМЖ в середине 1990-х гг. привели к идентификации двух ассоциированных с этим заболеванием генов — *BRCA1* и *BRCA2* [4, 10, 11]. Мутации в этих генах обладают высокой пенетрантностью. Они обуславливают 20–50 % наследственных форм РМЖ и до 90–95 % наследственного РЯ у женщин, а также 4–40 % РМЖ у мужчин [2, 6, 12–14]. Помимо РМЖ и РЯ, у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* может развиваться рак фаллопиевых труб, рак желудка, рак простаты и рак поджелудочной железы [14]. Риск РМЖ у мужчин, рака простаты и рака поджелудочной железы в большей степени увеличен при наличии генетических повреждений в гене *BRCA2* [10, 11].

Дальнейшее изучение *BRCA*-негативного семейного РМЖ привело к идентификации новых связанных с этим заболеванием генов — *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *TP53*, *BARD1*, *BLM* и др. [11]. На долю умеренно пенетрантных мутаций в генах *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *NBN*, *RAD50* приходится до 5–10 % всех случаев наследственного РМЖ [10]. Так как риск развития рака, ассоциированного с мутациями в этих генах, относительно невысокий, а клинико-биологические свойства таких карцином недостаточно изучены, рекомендации по диагностике, лечению и ранней профилактике для данных категорий наследственного рака на сегодняшний день не разработаны [10].

Кроме того, наследственный РМЖ может встречаться в сочетании с новообразованиями других органов при некоторых редких генетических синдромах, характеризующихся повышенной предрасположенностью к развитию широкого спектра опухолей. Данная группа заболеваний обусловлена высокопенетрантными мутациями в генах *PTEN*, *TP53*, *STK11*, *CDH1* (табл. 1) [10, 15].

Несмотря на большой прогресс в изучении семейных форм РМЖ, генетические причины существенной части наследственных опухолей данной локализации до сих пор остаются неизвестными (рис. 1) [11].

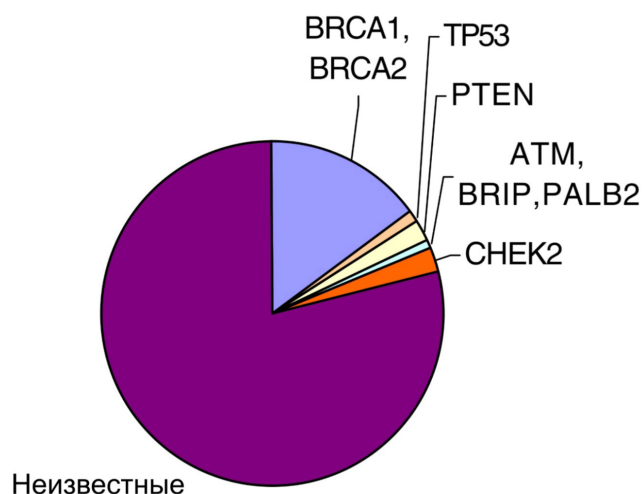


Рис. 1. Гены наследственного РМЖ [11]

Fig. 1. Affected genes in hereditary breast cancer [11]

Наряду с мутациями в генах *BRCA1/2*, с мутациями в других известных генах связано большинство, однако не все случаи наследственного РМЖ. На сегодняшний день продолжают поиски новых генов предрасположенности к РМЖ. На рис. 1 изображены некоторые известные гены наследственного РМЖ и их предположительный вклад в развитие семейных форм РМЖ.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Медико-генетическое консультирование (МГК) пациентов с наследственными формами рака имеет большое значение в структуре оказания медицинской помощи онкологическим пациентам. Итогом проведения МГК должна становиться разработка для пациента и членов его семьи индивидуальных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и лечению различных категорий наследственного рака.

Стратегия медико-генетического консультирования

В целом МГК при наследственных раковых синдромах проводится у двух групп лиц. В первую группу входят непосредственно онкологические больные. При установлении наследственного характера онкологического заболевания может измениться тактика его лечения (в частности, объем оперативного вмешательства и/или вид назначаемой химиотерапии). Вторую группу формируют здоровые родственники, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию рака. При выявлении соответствующей мутации необходимо организовать проведение комплекса мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику развития новообразований [10, 16]. Также важным является то,



Рис. 2. Стратегия ведения пациентов с наследственным раком (модифицированная схема) [17]
 Fig. 2. Management of inherited breast cancer across the cancer prevention and control continuum [17]

что МГК целесообразно проводить на всех этапах оказания медицинской помощи онкологическим пациентам (рис. 2) [17].

Традиционная модель МГК пациентов с наследственным РМЖ и РЯ с последующей молекулярно-генетической диагностикой состоит из нескольких этапов [17]: 1) идентификация пациента; 2) консультирование; 3) лабораторные обследования; 4) консультирование по результатам лабораторных тестов; 5) разработка рекомендаций по лечению и профилактике рака. На первых этапах МГК производится сбор индивидуального и семейного онкологического анамнеза, составляется и анализируется родословная пробанда, определяются соответствие критериям наследственного рака и показания для проведения молекулярно-генетической диагностики. В случае наличия очевидных клинических признаков наследственного рака направление на ДНК-тестирование может осуществлять непосредственно лечащий врач, при этом направление на первичную консультацию к медицинскому генетику не является необходимым. Последующее лабораторное исследование необходимо для верификации молекулярно-генетического диагноза. В ходе МГК врач-генетик обязан обеспечить пациента и его родственников адекватной и правдивой информацией относительно необходимости проведения и результатов

молекулярно-генетической диагностики. После получения и обсуждения результатов ДНК-диагностики организовывается и обсуждается программа динамического наблюдения за пациентом с целью профилактики и ранней диагностики опухолевых заболеваний. Также обсуждается необходимость информирования и обследования с той же целью родственников пациента [2]. Сложность и специфичность взаимоотношений «врач – пациент» в случае МГК подчеркивается многими исследователями, так как результаты генетического тестирования имеют отношение не только к пробанду, но и ко всей его семье и будущим поколениям [18].

Клинические признаки наследственного рака

Риск развития спорадического РМЖ среди женщин европейской популяции в возрасте до 70 лет составляет, как минимум, 1:10. Однако изучение семей с РМЖ показало, что для женщин, имеющих родственников первой степени родства с этим онкологическим заболеванием, риск развития рака в 1,5 – 3 раза превышает общепопуляционный [4]. Такая же закономерность наблюдается при РЯ. Общепопуляционная частота спорадического РЯ составляет 1:70, однако наличие родственников первой степени родства с этим заболеванием увеличивает риск развития РЯ до 1:30 [6]. Индивиду-

Таблица 2

Риск развития РМЖ у женщин в зависимости от семейного анамнеза [4]

| Группа женщин | Риск |
|---|------|
| Общепопуляционный риск | 1:10 |
| РМЖ у сестры пробанда, диагностированный в возрасте 65 – 70 лет | 1:8 |
| РМЖ у сестры пробанда, диагностированный до 40 лет | 1:4 |
| Два родственника пробанда первой степени родства с РМЖ, диагностированным до 40 лет | 1:3 |

Таблица 3

Кумулятивный риск развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций в генах BRCA1/2 в зависимости от возраста, % [19]

| Возраст, лет | BRCA1 | BRCA2 |
|--------------|-------|-------|
| 30 | 3,2 | 4,6 |
| 40 | 19,1 | 12 |
| 50 | 50,8 | 46 |
| 60 | 54,2 | 61 |
| 70 | 85 | 86 |

альный риск развития РМЖ зависит от ряда факторов: числа пораженных родственников, степени родства, времени манифестации заболевания. Так, например, чем раньше диагностировано заболевание в семье, тем выше доля риска у ближайших родственников пробаанда (табл. 2) [4].

Женщины – носительницы высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* обладают фатально увеличенным риском развития карцином молочной железы и яичников [16]. Среди таких женщин риск развития РМЖ до 70 лет составляет 60–70 %, а риск развития РЯ – до 40 %. Риск развития повторной опухоли у носительниц *BRCA*-мутаций намного выше (более 50 %), чем у неносителей, в частности, при выявлении РМЖ в молодом возрасте [17]. Кроме того, риск возникновения РМЖ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* увеличивается с возрастом (табл. 3) [19].

Наследование предрасположенности к развитию РМЖ, обусловленной носительством мутаций *BRCA1/2*, происходит по аутосомно-доминантному типу [4, 16]. Это означает, что все родственники первой степени родства имеют 50 %-й шанс унаследовать мутацию, которая предрасполагает к повышенному риску развития рака. Передача мутации в семье возможна как по материнской, так и по отцовской линии. Хотя семейный онкологический анамнез является важным критерием наследственных форм РМЖ и РЯ, иногда он может быть негативным: например, по причине отсутствия информации о родственниках пациента, в случаях смерти родственников в раннем возрасте или при передаче мутации по отцовской линии.

К клиническим признакам наследственного характера РМЖ относятся [5, 10, 20]: 1) наличие в семье двух и более пораженных РМЖ/РЯ родственников I–II степени родства; 2) молодой возраст пациенток (до 50 лет) ко времени возникновения опухоли; 3) первично-множественное поражение молочной железы и яичников, двустороннее поражение парных органов; 4) для РМЖ, ассоциированного с мутациями в гене *BRCA1*, – трижды негативный молекулярный подтип рака (ER-/PgR-/HER2). Следует отметить, что не все особенности наследственного РМЖ могут встречаться одновременно. Возможны большие вариации в их проявлении даже среди членов одной семьи. Тем не менее без учета этих кардинальных признаков распознавание наследственных форм рака не представляется возможным [2].

«Модификаторы» риска развития рака молочной железы и рака яичников

Некоторые репродуктивные и гормональные факторы могут выступать в роли «модификаторов» риска развития РМЖ и РЯ. Большое число

доношенных беременностей снижает риск развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* и в общей популяции. У рожавших женщин риск развития рака снижается на 14 % после каждых родов [21]. Многие исследования также установили, что женщины, имеющие в анамнезе беременности, впервые возникшие в молодом возрасте (до 20–25 лет), обладают более низким риском РМЖ по сравнению с женщинами, забеременевшими впервые после 30 лет [21]. Другими факторами, снижающими риск развития РМЖ, являются позднее менархе, длительный период кормления грудью, отсутствие истории самопроизвольных или медикаментозных аборт [4, 21]. Женщинам с подтвержденными мутациями в генах *BRCA1/2* необходимо рекомендовать беременность как можно скорее, в таком случае им будет психологически легче перенести профилактическую операцию [22].

Для РЯ также было показано, что наличие у женщин в прошлом беременностей, кормления грудью, перевязки маточных труб снижает риск развития этого заболевания [6]. В том числе, до рассмотрения вопроса о профилактической овариэктомии некоторое защитное влияние в отношении РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* могут оказывать комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Во многих исследованиях был подтвержден защитный эффект применения КОК относительно развития РЯ. При этом риск онкологического заболевания особенно уменьшается при длительном применении КОК: прием КОК в течение 3 лет снижает риск развития РЯ на 20 %, а прием в течение 6 лет и более – на 60 % [23].

Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников

Носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1–2 % людей [5]. При проведении молекулярно-генетического тестирования по показаниям среди пациентов с РМЖ и инвазивным РЯ более чем в 10–15 % случаев удается идентифицировать *BRCA*-мутации (табл. 4) [14].

Распространенность и спектр мутаций в генах *BRCA1/2* различаются у жителей разных стран и представителей различных этнических групп.

Таблица 4

Частота *BRCA*-мутаций у женщин с РМЖ и РЯ, % [14]

| Группа | Доля <i>BRCA</i> -мутаций |
|--|---------------------------|
| Женщины с инвазивным РЯ (любой возраст) | 12 |
| РМЖ у женщин-евреек (любой возраст) | 11 |
| Два или более случая РМЖ в семье среди женщин в возрасте до 50 лет | 12 |

Таблица 5

Встречаемость мутаций генов наследственного РМЖ и РЯ в России, % [5, 10]

| Ген | Мажорные мутации | Здоровые люди | Пациенты с клиническими признаками наследственного рака | «Случайные» больные РМЖ | Пациенты с РЯ |
|--------------|------------------------------------|---------------|---|-------------------------|---------------|
| <i>BRCA1</i> | 5382insC, 4153delA, 185delAG | -0,1 | ~10 | 2–4 | >10 |
| <i>CHEK2</i> | 1100delC, IVS2+1G>A 5395del | <1 | ~5 | ~2 | <1 |
| <i>NBS1</i> | 657del5 | 0,5 | ~1 | 0,7 | <1 |
| <i>BLM</i> | Q548X | 0,3 | ~1,5 | ~1 | <1 |
| <i>BLM</i> | Q548X | 0,3 | ~1,5 | ~1 | <1 |

Так, специфические «мажорные» мутации были зарегистрированы среди представителей евреев Ашкенази, жителей Исландии, Нидерландов, Швеции, Норвегии, Германии, Испании, Франции, Канады и стран Юго-Восточной Европы [5, 10, 24, 25]. Данное распределение мутаций в разных регионах имеет важное практическое значение, так как присутствие в популяции ограниченного числа мутаций в этих и других генах наследственного РМЖ и РЯ значительно упрощает подходы к молекулярно-генетической диагностике [10, 25]. Особенностью российских пациенток с наследственным РМЖ и РЯ является относительно частая встречаемость повторяющихся мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *NBS1* (табл. 5) и редкая встречаемость мутаций в гене *BRCA2* [5, 10].

Молекулярно-генетическая диагностика проводится в первую очередь у пациенток, имеющих признаки наследственного рака и попадающих, таким образом, в группу высокого риска носительства *BRCA*-мутаций. В случае, если *BRCA*-мутация у пациентки выявляется, такую же диагностику можно порекомендовать ее здоровым родственникам, также попадающим в группу риска носительства онкоассоциированных мутаций. Проведение молекулярно-генетического тестирования помогает определиться с индивидуальным планом ведения пациентов с наследственным РМЖ и РЯ и мерами профилактики этого заболевания среди членов их семей [5].

Эффективность молекулярной диагностики зависит, в первую очередь, от конкретного используемого метода и от априорной вероятности у пробанда иметь мутацию в любом кандидатном гене наследственного рака, основанной на данных его индивидуального и семейного онкологического анамнеза, а также на этнической принадлежности пробанда [19]. Показания к проведению генетического тестирования с целью верификации молекулярно-генетического диагноза не являются общепринятыми и варьируют в разных странах [2, 10, 17, 24]: 1) отягощенный онкологический семейный анамнез — два и более случаев РМЖ

и/или РЯ в семье у родственников I–II степени родства; 2) возраст манифестации РМЖ до 50 лет; 3) РЯ, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте, РМЖ у мужчин; 4) первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — билатеральный (синхронный, метакхронный) РМЖ, сочетание РМЖ и РЯ; 5) морфологические особенности рака — трижды негативный и медулярный РМЖ; 6) наличие мутаций в генах *BRCA1/2* у родственников; 7) этническая принадлежность пациента (евреи Ашкенази). При этом важно отметить, что, в отличие от РМЖ, при РЯ проведение молекулярно-генетического анализа рекомендовано всем пациенткам независимо от возраста манифестации заболевания и данных семейного анамнеза, что обусловлено высокой частотой мутаций в генах *BRCA1/2* при этом онкологическом заболевании [10].

Существуют различные подходы к молекулярно-генетической диагностике наследственного РМЖ и РЯ [10, 19]: 1) поиск отдельных часто встречающихся в популяции мутаций (в одном или нескольких кандидатных генах); 2) исследование полной последовательности генов *BRCA1/2*, включая детекцию крупных перестроек этих генов; 3) экзомный анализ (всех генов или панели кандидатных генов). Выбор оптимального по соотношению стоимости и эффективности подхода к диагностике связан, главным образом, с генетическими особенностями тестируемой популяции (распространением «мажорных» мутаций). Тестирование на повторяющиеся мутации является относительно простой задачей и может быть внедрено в рутинную практику рядовой лаборатории [26]. Во многих лабораториях для этой цели применяется метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Более того, ввиду простоты выполнения и диагностической важности, можно рекомендовать проведение данного теста всем пациенткам с РМЖ или РЯ, которые сообщают о своей принадлежности к определенным популяционным группам (русские, белорусы, украинцы, поляки, евреи и т. д.). Если этот анализ не дал результатов

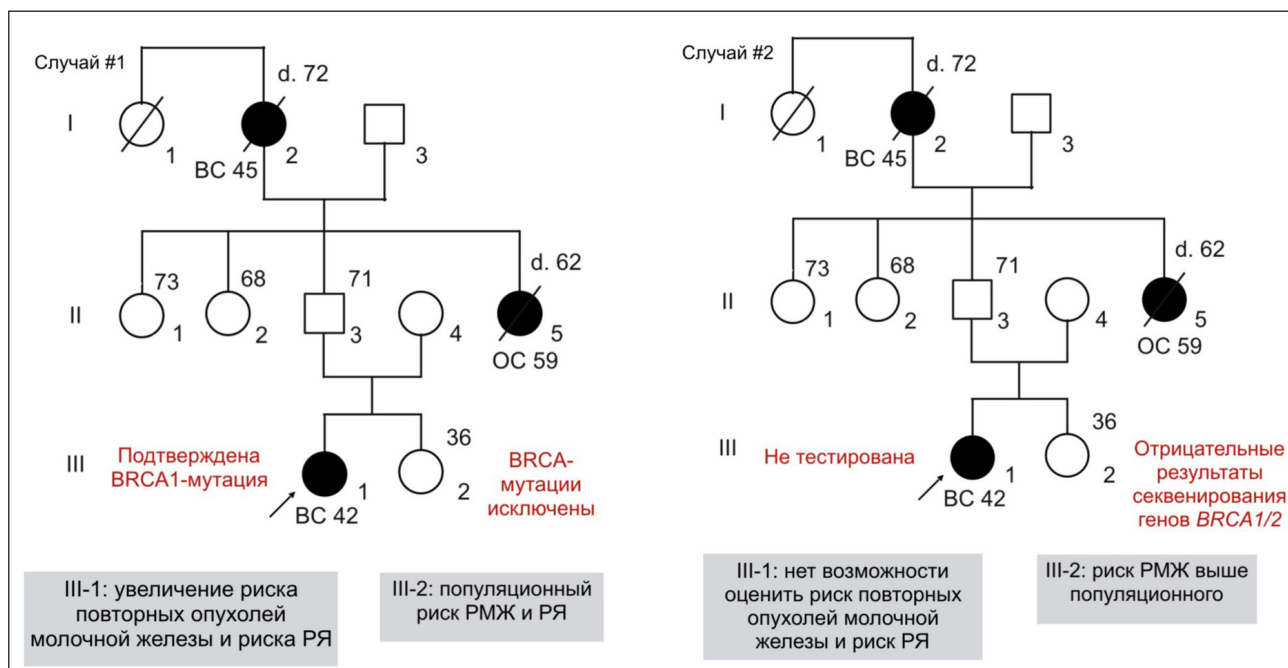


Рис. 3. Интерпретация результатов генетической диагностики наследственного РМЖ и РЯ

Fig. 3. Impact of genetic test results on breast and ovarian cancer risk

или представляется недостаточно информативным, применяются более сложные тесты. Исчерпывающая диагностика мутаций в генах *BRCA1/2* или других кандидатных генов наследственного РМЖ и РЯ заключается в секвенировании всей кодирующей последовательности гена, а также анализе крупных перестроек (инсерций/делеций участков экзонов генов) методом множественной лигазозависимой амплификации проб (MLPA). В развитых странах мира на сегодняшний день все чаще практикуется метод секвенирования полного генома (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS), хотя данный анализ пока не входит в диагностические стандарты для наследственных форм рака [10].

Интерпретация результатов молекулярно-генетической диагностики

Если после проведения генетической диагностики у пациента с признаками наследственного рака мутации в генах *BRCA1/2* не выявляются, отрицательные результаты анализа не являются абсолютно информативными, так как не исключают наличия генетических повреждений в иных известных или до сих пор не идентифицированных генах наследственного РМЖ и РЯ. В этом случае и пациент, и его родственники остаются в группе высокого риска развития рака на основании данных индивидуального и семейного онкологического анамнеза, а предлагаемые им рекомендации не отличаются от таковых для носителей онкоассоциированных мутаций [19, 27]. Если мутации в генах *BRCA1/2* идентифицируются у пациента, но не идентифицируются у его родственников, стоит

учесть, что отсутствие мутаций в генах *BRCA1/2* в этом случае не снижает риск развития РМЖ и РЯ у родственников пробанда ниже популяционного (рис. 3) [19]. В случае принадлежности пациента к этнической группе высокого риска развития рака (например, евреи Ашкенази) разумно проводить поиск всех наиболее частых мутаций, характерных для этой популяции, даже в случае выявления конкретных мутаций у родственников пробанда [19].

Следует отметить, что подтверждение единственной предрасполагающей к развитию рака мутации у пробанда в некоторых случаях может быть недостаточным и не исключает возможности обнаружения других онкоассоциированных мутаций у родственников пробанда (рис. 4) [28]. В идеале, все члены семьи, страдающие от РМЖ и/или РЯ, должны проходить генетическое тестирование, по крайней мере, на наличие «мажорных» мутаций. При этом отрицательные результаты молекулярно-генетической диагностики требуют поиска других связанных с РМЖ и РЯ мутаций у всех пораженных родственников [28].

Профилактика наследственного рака молочной железы и рака яичников

Мониторинг пациентов. Нехирургические превентивные меры по ранней диагностике и профилактике РМЖ и РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* заметно отличаются от рекомендаций для здоровых женщин (табл. 6) [4, 16, 29]. В целом, скрининговые мероприятия должны обладать целым рядом требований [4]: 1) исследование должно диагностировать злокачественное новообразование и предраковые

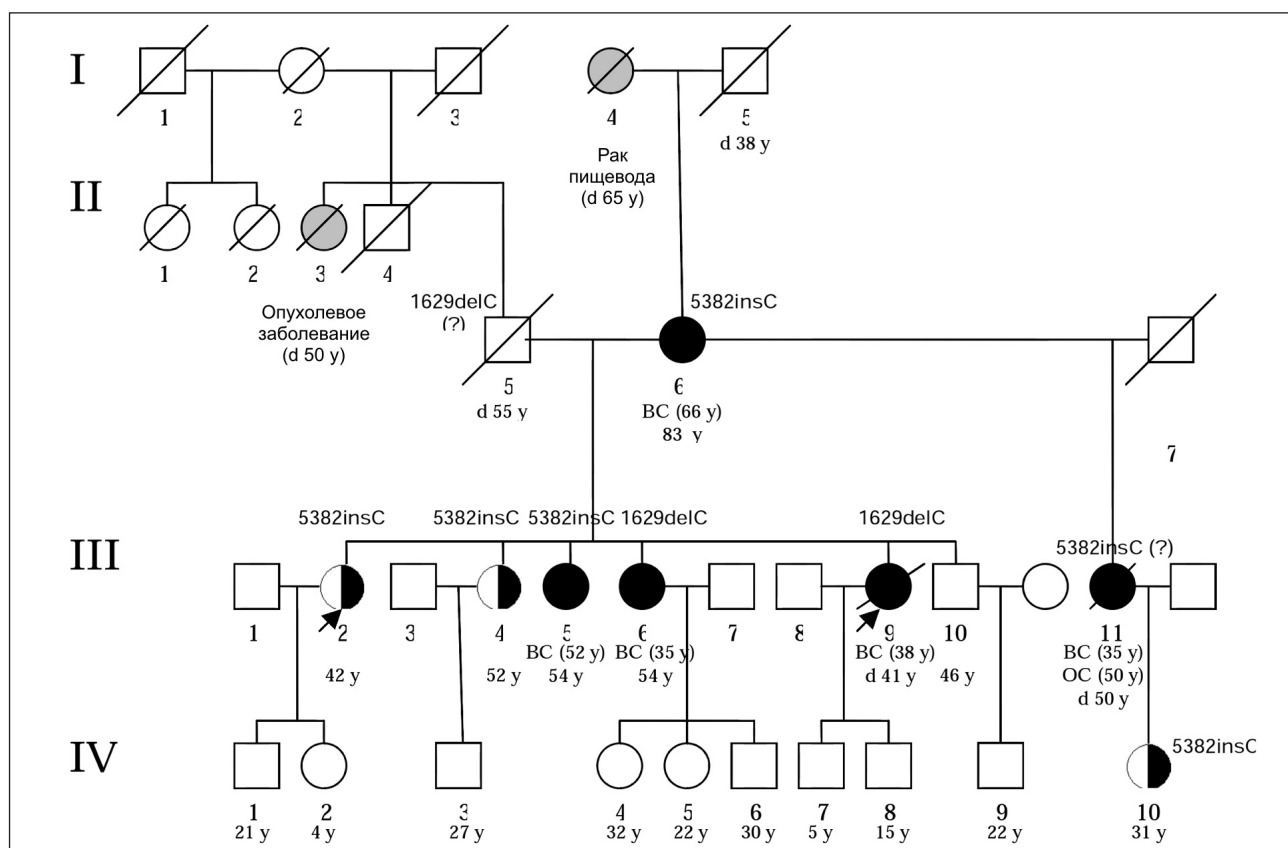


Рис. 4. Пример родословной с наследственным РМЖ и РЯ, где оба родителя являются носителями разных онкоассоциированных мутаций [28]

Fig. 4. Pedigree of the breast-ovarian cancer family with 2 BRCA1 mutations [28]

состояния на досимптомной стадии заболевания; 2) исследование должно обладать высокой чувствительностью и специфичностью; 3) лечение заболевания, выявленного при проведении скрининга, должно улучшить прогноз для жизни пациента; 4) польза от раннего выявления заболевания должна превосходить потенциальный вред, который пациент может получить от скринингового исследования; 5) исследование должно быть по возможности неинвазивным; 6) пациент должен получать адекватную информацию до скрининга и на протяжении всего времени наблюдения.

Маммография является стандартным методом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный, дополнительный к маммографии метод для женщин из группы высокого риска. Чувствительность выявления РМЖ при комбинации этих двух методов достигает 94 % [30]. Ежегодный скрининг (маммография в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25–30 лет. Многие специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ оптимально проводить с 25 до 55 лет (до возрастной инволюции ткани молочной железы) [2].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему в онкогинекологии, так как эффек-

тивного теста для диагностики РЯ на сегодняшний день до сих пор не разработано. Обычно рекомендуется сочетание трансвагинального УЗИ и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения исследований у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* 1 раз в 6 месяцев, начиная с 35 лет [2, 13, 16].

Лекарственная профилактика. Единственным препаратом для женщин в предменопаузальном возрасте, одобренным на сегодняшний день для лекарственной профилактики РМЖ, является Тамоксифен. Показано, что прием Тамоксифена в адьювантном режиме снижает риск развития контралатерального РМЖ у носительниц *BRCA*-мутаций на 50–70 % [17], с преимущественным эффектом у носительниц мутаций в гене *BRCA2*. Однако преимущества Тамоксифена для предотвращения первичного РМЖ в группе носительниц *BRCA*-мутаций не были доказаны [24].

Профилактические операции. В мировой онкологической практике доказан положительный эффект профилактических операций – двусторонней мастэктомии (МЭ) и сальпинго-овариэктомии (ОЭ) – в снижении заболеваемости и смертности от РМЖ и РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [31]. На сегодняшний день профилактическая МЭ является высокоэффективным

Таблица 6

Скрининг у лиц с наследственной предрасположенностью к раку [4, 16, 29]

| Тип новообразования | Рекомендуемые процедуры | Возраст начала обследования, лет | Интервал, месяцы |
|---|--|---|--|
| Рак молочной железы | Самообследование молочных желез Обследование молочных желез у маммолога Магнитно-резонансная томография Маммография | 18 25 25–30 25 | 1 6 6–12 6–12 |
| Рак яичников | Ультразвуковое исследование Определение уровня маркера СА-125 | 35 35 | 6 6 |
| Синдром Линча 2: колоректальный рак рак эндометрия рак яичников рак почек опухоли тонкого кишечника гепатобилиарный рак рак желудка рак молочной железы | Колоноскопия УЗИ УЗИ УЗИ Нет Нет Гастроскопия Маммография | 25–35 35–65 35 35 — — 25 40–50 | 4–6 12 12 12 — — 6 12 |
| Синдром Ли – Фраумени: рак молочной железы саркомы опухоли мозга лейкемия опухоли надпочечников | Маммография Нет Нет Нет Нет | 40 — — — — | 12 — — — — |

методом, снижающим риск развития РМЖ, как минимум, на 90 % [17, 24, 32]. Контралатеральная профилактическая МЭ может быть показана носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* с РМЖ, особенно диагностированным в молодом возрасте, и односторонней МЭ в анамнезе [24, 33]. Существуют различные варианты профилактической МЭ: тотальная, кожесохраняющая и сосковосохраняющая. Тотальная операция является предпочтительным хирургическим методом профилактики РМЖ, тогда как другие методики могут оставлять значительное количество ткани молочной железы. Однако для того, чтобы улучшить косметические результаты операции и сохранить чувствительность сосковой зоны, возможно использование кожесохраняющей или сосковосохраняющей МЭ. Различные способы операций на молочной железе должны обсуждаться с пациенткой, с акцентом на преимущество и риски для каждого из вариантов [2, 24].

Двусторонняя ОЭ также ассоциирована со значительным снижением риска развития РЯ, рака фаллопиевых труб и РМЖ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*. Основной целью выполнения ОЭ у таких пациенток является удаление органа, в котором высока вероятность возникновения рака, и, как следствие, предотвращение, в первую очередь, развития РЯ. Кроме того, удаление яичников приводит к снижению уровня половых гормонов, таким образом, снижая риск РМЖ [10, 34].

Однако снижение риска развития опухолевых заболеваний и онкологической смертности может различаться в зависимости от генетического варианта наследственного РМЖ и РЯ, индивидуально-го анамнеза и сроков выполнения операции. Было

показано, что профилактическая ОЭ ассоциирована с более значимым снижением риска развития РМЖ у носительниц мутаций в гене *BRCA2*, нежели у носительниц мутаций в гене *BRCA1* (64 против 37 %) [31]. Также важное значение имеет срок проведения профилактической операции: она является наиболее эффективной в случае ее выполнения в предменопаузальном возрасте (до 50 лет) [17, 31]. В целом, двусторонняя ОЭ значительно снижает риск развития РЯ и РМЖ (в том числе риск развития контралатерального рака) [17]. ОЭ рекомендована носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* после 35 лет и в тех случаях, когда женщина более не планирует беременности [24, 29, 31, 35]. Кроме того, профилактическая ОЭ эффективно снижает показатели смертности от РЯ (на 95 %), РМЖ (на 90 %) и показатель общей онкологической смертности (на 76 %) [31]. К сожалению, в РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день отсутствует [2].

Наследственный рак молочной железы и рак яичников в контексте планирования беременности

При МГК пациенток с наследственным РМЖ особое внимание следует уделять репродуктивным аспектам. На сегодняшний день более 80 % женщин с РМЖ имеют положительные результаты лечения, при которых возможно планирование беременности. Поэтому в ходе терапии РМЖ большое значение имеет качество жизни и репродуктивное здоровье пациенток. Несмотря на то, что наиболее распространенные методы адьювантного лечения оказывают негативное влияние на фертильность, планирование беременности может быть рекомен-

довано уже по истечении 2-летнего срока после постановки диагноза или проводимого лечения по поводу РМЖ. Сохранение фертильности является важным вопросом для молодых женщин, у которых диагностирован РМЖ. Кроме того, учитывая взаимосвязь между увеличением заболеваемости РМЖ и возрастом женщины, планирование деторождения в позднем возрасте повышает интерес женщин к программам по сохранению фертильности во время и после окончания лечения рака [36].

Существует ряд конкретных задач, которые необходимо решить в отношении вопроса о сохранении фертильности у пациенток с наследственным РМЖ [36]: 1) влияние терапии на будущую фертильность у пациенток с РМЖ; 2) влияние повышения уровня эстрогенов на риск возникновения опухолей молочной железы; 3) трудности при консультировании женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*, которым, возможно, придется выполнить ОЭ; 4) потенциальные риски, связанные с беременностями, у бывших пациенток с РМЖ. Врач-онколог должен обсудить с пациенткой любое последствие влияния лекарственной терапии на репродуктивную функцию женщины или направить ее к репродуктологу с целью организации мероприятий по сохранению фертильности [37].

Женщинам с высоким риском рецидива опухоли, а также женщинам, находящимся на длительном лечении Тамоксифеном или другими препаратами с высоким тератогенным эффектом, может быть предложена программа по суррогатному материнству. Современные методы сохранения репродуктивного потенциала, такие как криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов, традиционно не рассматривались в группе женщин с РМЖ вследствие значимого увеличения уровня эстрадиола после стимуляции гиперовуляции. Для данной категории женщин с целью снижения эстрогеновой нагрузки разработаны альтернативные протоколы стимуляции овуляции: с использованием Тамоксифена, ингибиторов ароматазы, их комбинации с гонадотропными препаратами, а также экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле. Использование этих препаратов для стимуляции овуляции не влияет на качество ооцитов и развитие эмбрионов [38]. Однако частота наступления беременностей и родов у женщин значительно выше при использовании ингибиторов ароматазы, нежели Тамоксифена [39].

Что касается женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*, при изучении различных методов лечения бесплодия в этой группе пациенток не было обнаружено увеличения риска развития новообразований при применении того или иного метода лечения, однако было выявлено значимое снижение уровня ответа на гиперстимуляцию овуляции [40, 41]. Если женщина не имеет возможности или не желает проходить стимуляцию

гиперовуляции, существуют альтернативные методики по сохранению фертильности, такие как заморозка незрелых ооцитов (или созревших в условиях *in vitro*) или заморозка ткани овариальной стромы [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МГК с последующим проведением молекулярно-генетической диагностики с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ позволяет решить ряд важных для врача и пациента задач [2, 5]: 1) подтвердить молекулярно-генетический диагноз наследственного РМЖ и/или РЯ; 2) оптимизировать тактику лечения пациентов с наследственным РМЖ; 3) провести молекулярно-генетическую диагностику у членов семьи пробанда с целью исключения высокого риска развития РМЖ и РЯ; 4) организовать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников пробанда; 5) планировать создание семьи и деторождение, прогнозировать здоровье потомства.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-25-00111.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
- Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 75 с.
- Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11 (2). – С. 60–65.
- Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. – 13th ed. – PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009. – 423 p.
- Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11. – С. 258–266.
- Lalwani N. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment // *J. Radiograph.* – 2011. – № 31. – P. 625–646.
- Knudson A. Cancer genetics // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – № 111. – P. 96–102.
- Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1971. – № 68 (4). – P. 820–823.
- Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer // *Nature Rev. Can.* – 2001. – № 1. – P. 157–162.
- Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. – СПб.: Эко вектор, 2016. – 48 с.

11. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer // *Cell. Oncol.* – 2011. – № 34. – P. 71–88.
12. Ferla R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann. Oncol.* – 2007. – № 18. – P. 93–98.
13. Lynch H. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology and management // *Mol. Oncol.* – 2009. – № 3. – P. 97–137.
14. Narod S., Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – № 4. – P. 665–676.
15. Marchiò C., Reis-Filho J. Molecular diagnosis in Breast cancer // *J. Diag. Histopathol.* – 2008. – № 14 (5). – P. 209–210.
16. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11. – P. 102–109.
17. Pal T., Vadaparampil S. T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited Breast cancer in the Breast Oncology Care Setting // *Can. Control.* – 2012. – № 19 (4). – P. 255–266.
18. Ижевская В. Л., Козлова С. И. Медико-генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты // *Мед. генетика.* – 2004. – № 3. – P. 370–375.
19. Julie B. C. et al. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer // *Gene Rev.* – 2001. – № 1. – P. 1–19.
20. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: МАПО, 2007. – 210 с.
21. Andrieu N. et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2006. – № 98. – P. 535–544.
22. Schattman G., Stubbs R. Options, risks and chances for success preserving fertility in women with BRCA gene mutations // *Sexuality Reprod. Menopaus. J.* – 2011. – № 9 (4). – P. 20–25.
23. Narod S. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – № 339 (7). – P. 424–428.
24. Balmaña J. et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* – 2010. – № 21. – P. 20–22.
25. Rebbeck T. R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations // *Hum. Mutat.* – 2018. – № 39 (5). – P. 593–620.
26. Robson M. E. et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – № 28. – P. 893–901.
27. Position Statement on BRCA Genetic Testing for Patients with and without Breast Cancer // *The Am. Soc. of Br. Surg. Resear. Commit.* – 2012.
28. Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Imyaninov E. N. Large family with both parents affected by distinct BRCA1 mutations: implications for genetic testing // *Hered. Can. Clin. Pract.* – 2009. – № 7 (1). – P. 2.
29. Daly M. B. et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2. 2017 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2017. – № 15. – P. 9–20.
30. Leach M. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study // *Lancet.* – 2005. – № 365. – P. 1769–1778.
31. Domchek S. M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *J. Am. Med. Ass.* – 2010. – № 304 (9). – P. 967–975.
32. De Felice F. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – № 22 (9). – P. 2876–2880.
33. Meijers-Heijboer H. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P. 159–164.
34. Hartmann L. N., Lindor N. M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer // *N. Eng. J. Med.* – 2016. – № 374. – P. 454–468.
35. Long K., Kauff N. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies // *Curr. Opin. Oncol.* – 2011. – № 23. – P. 526–530.
36. Rodriguez-Wallberg K. A., Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 53 (4). – P. 753–762.
37. Lee S. J. et al. Recommendations on fertility preservation in cancer patients. ASCO // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24 (18). – P. 2917–2931.
38. Fisk N. M. et al. Lack of effect of high-dose antioestrogen on the maturation and in vitro fertilization of human oocytes // *Hum. Reprod.* – 1989. – № 4 (5). – P. 584–587.
39. Polyzos N. P. et al. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature // *Reprod. Biomed.* – 2009. – № 19 (4). – P. 456–471.
40. Kotsopoulos J. et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study // *Can. Causes Control.* – 2008. – № 19 (10). – P. 1111–1119.
41. Oktay K. et al. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28 (2). – P. 240–244.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskyi V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 year (morbidity and mortality). М., «P. Herzen Moscow Oncology Research Institute» - branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2017; 250 pp. (in Russ.)
2. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Medical genetic counseling and DNA testing when hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. М., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014; 75 pp. (in Russ.)
3. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Genetic screening in breast cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11(2): 60-65. (in Russ.)
4. Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. PA, Churchill Livingstone Elsevier, 13th Ed. 2009; 423 pp.
5. Imyaninov E.N. Hereditary breast cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11: 258-266. (in Russ.)
6. Lalwani N. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *J. Radiograph.* 2011; 31: 625-646.
7. Knudson A. Cancer genetics. *Amer. J. Med. Genet.* 2002; 111: 96-102.
8. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971; 68(4): 820-823.
9. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer. *Nature Rev. Can.* 2001; 1: 157-162.
10. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. What you need to know about hereditary breast and ovarian cancer. SPb., Eco Vector. 2016; 48 pp. (in Russ.)
11. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol.* 2011; 34: 71-88.
12. Ferla R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 93-98.
13. Lynch H. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology and management. *Mol. Oncol.* 2009; 3: 97-137.
14. Narod S., Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4: 665-676.
15. Marchiò C., Reis-Filho J. Molecular diagnosis in Breast cancer. *J. Diag. Histopathol.* 2008; 14(5): 209-210.
16. Imyaninov E.N. Screening in persons with hereditary predisposition to cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11: 102-109.
17. Pal T., Vadaparampil S.T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited Breast cancer in the Breast Oncology Care Setting. *Can. Control.* 2012; 19(4): 255-266.
18. Izhevskaya V.L., Kozlova S.I. Medical genetic counseling in Russia: some ethical aspects. *Med. genet.* 2004; 3: 370-375.
19. Julie B.C. et al. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Gene Rev.* 2001; 1: 1-19.

20. Imyanitov E.N., Hanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. SPb., Medical Academy of Postgraduate Education. 2007; 210 pp. (in Russ.)
21. Andrieu N. et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 535–544.
22. Schattman G., Stubbs R. Options, risks and chances for success preserving fertility in women with BRCA gene mutations. *Sexuality Reprod. Menopaus. J.* 2011; 9(4): 20-25.
23. Narod S. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339(7): 424-428.
24. Balmaña J. et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 20-22.
25. Rebbeck T.R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum. Mutat.* 2018; 39(5): 593-620.
26. Robson M.E. et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 2015; 28: 893-901.
27. Position Statement on BRCA Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer. The Amer. Soc. of Br. Surg. Resear. Commit. 2012.
28. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Large family with both parents affected by distinct BRCA1 mutations: implications for genetic testing. *Hered. Can. Clin. Pract.* 2009; 7(1): 2.
29. Daly M.B. et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15: 9-20.
30. Leach M. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *Lancet.* 2005; 365: 1769-1778.
31. Domchek S.M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *J. Amer. Med. Ass.* 2010; 304(9): 967-975.
32. De Felice F. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(9): 2876-2880.
33. Meijers-Heijboer H. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 159-164.
34. Hartmann L.N., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N. Eng. J. Med.* 2016; 374: 454-468.
35. Long K., Kauff N. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 526-530.
36. Rodriguez-Wallberg K. A., Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53(4): 753-762.
37. Lee S.J. et al. Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *ASCO. J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2917-2931.
38. Fisk N.M. et al. Lack of effect of high-dose antioestrogen on the maturation and in-vitro fertilization of human oocytes. *Hum. Reprod.* 1989; 4(5): 584-587.
39. Polyzos N.P. et al. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod. Biomed.* 2009; 19(4): 456-471.
40. Kotsopoulos J. et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Can. Causes Control.* 2008; 19(10): 1111-1119.
41. Oktay K. et al. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(2): 240-244.

Дата поступления статьи 28.01.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.