

Первично-множественный BRCA 1-ассоциированный рак молочной железы и рак маточной трубы (клинический случай)

И.Б. Кононенко^{1✉},
e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru
А.В. Снеговой¹

Я.А. Божченко¹
Д.Н. Кравченко¹
В.Ю. Сельчук²

О.В. Пальчинская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Изучение мутации в генах BRCA1/2 впервые было инициировано в США и в Европе, а позднее и в России. Согласно статистике, у женщин с наличием мутации BRCA1/BRCA2 риск развития рака молочной железы и/или яичников выше, чем в общей популяции. По данным разных авторов, средний кумулятивный риск среди носителей BRCA1 составляет 65% (диапазон 44–78%) для рака молочной железы и 39% (диапазон 18–54%) для рака яичников. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск развития РМЖ составляет 45–49%, а риск развития РЯ не превышает 11–18%. При этом у пациенток с уже диагностированным РМЖ или РЯ риск развития второй опухоли сохраняется в течение всей жизни и может оставаться высоким даже в пожилом возрасте. Лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы и/или рака яичников практически не отличается от лечения спорадического рака и включает хирургический, лучевой метод и лекарственную противоопухолевую терапию. Однако существуют некоторые особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике.

Клинический случай. В данной статье мы представляем клинический опыт лечения пациентки 32 лет с BRCA1-ассоциированным первично-множественным синхронным раком молочных желез и метакронным раком маточной трубы. В июле 2015 г. у пациентки был диагностирован синхронный рак обеих молочных желез (люминальный А рак правой молочной железы и люминальный В рак левой молочной железы). В рамках комплексного лечения и с согласия пациентки была проведена билатеральная аднексэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирован рак маточной трубы in situ. С 16.03.2016 по настоящее время пациентка получает адъювантную эндокринотерапию без признаков прогрессирования заболевания.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного подхода к лечению BRCA-ассоциированного рака молочных желез и яичников у молодой пациентки.

Ключевые слова: BRCA, рак молочной железы, первично-множественный рак, рак яичников, синхронный рак

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Божченко Я.А., Кравченко Д.Н., Сельчук В.Ю., Пальчинская О.В. Первично-множественный BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и рак маточной трубы (клинический случай). *Медицинский совет.* 2020;(9):248–257. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-248-257.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary multiple BRCA associated breast cancer and ovarian cancer (clinical case)

Inessa B. Kononenko^{1✉},
e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru
Anton V. Snegovoy¹

Yana A. Bozhchenko¹
Dmitriy N. Kravchenko¹
Vladimir Yu. Selchuk²

Olga V. Palchinskaya¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The study of mutation in BRCA1/2 genes was first initiated in the USA and Europe, and later in Russia. Statistics indicate that women with the BRCA1/BRCA2 mutation have a higher risk of breast and/or ovarian cancer than the general population. According to different authors, the average cumulative risk among BRCA1 carriers is 65% (range 44–78%) for breast cancer and 39% (range 18–54%) for ovarian cancer. For mutation carriers in the BRCA2 gene, the risk for breast cancer is 45–49%, while the risk for RNA is 11–18%. However, in patients already diagnosed with breast cancer or ovarian cancer, the risk of a second tumor persists throughout life and may remain high even in old age. Treatment of BRCA-associated breast cancer and/or ovarian cancer is almost the same as treatment for sporadic cancer, and includes surgical, radiation, and drug anticancer therapy. However, there are some features that need to be considered in clinical practice.

Clinical case. In this article we present the clinical experience of the treatment of a 32-year-old patient with BRCA1-associated primary multiple synchronous breast cancer and metachronous uterine tube cancer. In July 2015, the patient was diagnosed with synchronous cancer of both breast (Luminal A right breast cancer and Luminal B left breast cancer).

As part of a treatment and with the patient's consent, a bilateral adnexectomy was performed. In the histological examination of the operating material, the uterine tube cancer was diagnosed in situ. From 16.03.2016 to the present time the patient receives adjuvant endocrinotherapy without signs of disease progression.

Conclusion. This clinical case study presents the importance of a combined approach to the treatment and prevention of BRCA-associated cancer.

Keywords: BRCA, breast cancer, primary multiple cancer, ovarian cancer, synchronous cancer

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Bozhchenko Ya.A., Kravchenko D.N., Selchuk V.Yu., Palchinskaia O.V. Primary multiple BRCA associated breast cancer and ovarian cancer (clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):248–257. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-248-257.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

За последние четверть века произошли значимые события в фундаментальной онкологии. Развитие молекулярной генетики принципиально изменило представления о механизмах возникновения злокачественных опухолей [1].

История онкогенетики началась еще 1866 г. Француз Поль Брокá одним из первых обнаружил наследственную предрасположенность к раку молочной железы (PMЖ). Ученый описал десять случаев этого заболевания в четырех поколениях членов семьи его жены. Свою гипотезу он изложил в книге *Le Traité des tumeurs*, Paris (1866) [2].

И только в 1990 г. доктор Мэри Клэр Кинг подтвердила концепцию П. Брокá о наличии связи между мутациями двух генов, риском развития рака молочной железы и рака яичников (PЯ). Мэри Клэр хотела назвать гены в честь П. Брокá, но поскольку в названии можно использовать лишь четыре буквы, она оставила сокращенную версию – BRCA1и BRCA2 (Breast Cancer Susceptibility Gene) [3–5].

Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17-й хромосомы (локус17q21), а BRCA2 – на длинном плече 13-й хромосомы (13q12–13).

Гены кодируют ядерные фосфобелки, которые участвуют в регуляции репарации ДНК. Основная роль этих белков – восстановление двуниевых разрывов ДНК, которые возникают спонтанно в ходе роста клеток или в результате действия химических соединений, ионизирующего, ультрафиолетового излучения и являются наиболее губительными для клетки. Для сохранения целостности генома в клетке запускается ряд процессов, обеспечивающих репарацию повреждений ДНК. Баланс этих событий регулируется генами контроля клеточного цикла, такими как BRCA1 и BRCA2. Эти гены также принято называть опухолевыми супрессорами, так как они ингибируют дальнейший рост клеток с возникшими генетическими аномалиями, индуцируя запрограммированную клеточную гибель (апоптоз). Утрата функции этих генов приводит к накоплению ошибок репарации повреждений ДНК, нарушению процессов регуляции клеточного цикла, дифференцировки клетки и апоптоза. В результате возникает

генетическая нестабильность, предопределяющая развитие злокачественной опухоли. Одним из механизмов инициации опухолевого роста является дефект гена-супрессора BRCA1 [6].

Продукт, кодируемый геном BRCA1, образует комплекс белков BARRA (BRCA-associated genome surveillance complex), которые участвуют в репарации ДНК, обеспечивая целостность и стабильность генома [7].

Существуют два основных механизма восстановления двуниевых разрывов. Это негомологичное соединение концов и гомологичная рекомбинация. Негомомологичное соединение концов – это менее точный способ репарации, поскольку часть генетического материала утрачивается. Гомологичная рекомбинация, которая выполняется с помощью белка BRCA1, полностью восстанавливает повреждения ДНК. Такой механизм репарации позволяет избежать потерь генетического материала [8; 9; 10, с. 505–517].

Но если механизм гомологичной рекомбинации не работает, то восстановления ДНК не происходит. Такие нарушения возникают в клетках с врожденной мутацией в одном из аллелей гена BRCA1. А при сочетании этого события с инактивацией второго аллеля в соматической клетке возникает опухоль [11].

Изучение мутации в генах BRCA1/2 впервые было инициировано в США и в Европе, а позднее и в России. Исследования показали, что стойкое нарушение последовательности ДНК связано с наследственной предрасположенностью к развитию рака молочной железы (PMЖ) и рака яичников (PЯ). В 1997 г. российские ученые опубликовали данные обследования больных с семейными формами рака яичников. В результате этой работы ученые установили, что наиболее распространенной мутацией является BRCA1 5382insC. Впервые эта мутация была выявлена у женщин еврейского происхождения и закрепилась за этой этнической группой [12]. Однако дальнейшие исследования показали, что эта мутация наблюдается у коренного населения Польши, Литвы, Латвии и Белоруссии, то есть имеет славянское происхождение. Наличие данного варианта мутации у евреев-ашкенази – выходцев преимущественно из Восточной Европы, вероятнее всего, связано с длительным сосуществованием славян и евреев на сопряженных территориях. Мутация BRCA1 5382insC встречается

ся в 2–5% всех случаев ПМЖ [13–16]. Средний кумулятивный риск среди носителей BRCA1 составляет 65% (диапазон 44–78%) для рака молочной железы и 39% (диапазон 18–54%) для рака яичников. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск развития ПМЖ составляет 45–49%, а риск развития РЯ не превышает 11–18% [17].

Наличие семейного анамнеза значительно увеличивает риски: у носителей мутаций в гене BRCA1 рак молочной железы наблюдается до 87%, а рак яичников – до 44% [18]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск ПМЖ составляет до 84%, а рака яичников – до 27% [19].

У более молодых носительниц мутации генов BRCA1/BRCA2 нередко выявляют сочетание рака одной или обеих молочных желез и рака яичников. Такие опухоли могут возникать одновременно или с интервалом до 6 месяцев, и их классифицируют как синхронные. Опухоли, которые диагностируют с интервалом более 6 месяцев, называют метакронными. По данным зарубежных исследований, ежегодный риск контралатерального ПМЖ составляет 0,5–0,8%. У женщин с синхронными опухолями прогноз хуже (рецидивы, общая выживаемость) по сравнению с теми, у кого односторонний или метакронный рак [20].

В последние годы очень много внимания уделяют ранней диагностике наследственных онкологических синдромов. Генетическое тестирование позволяет определять предрасположенность к развитию ПМЖ и/или РЯ у женщин с дефектами BRCA1 и BRCA2. Для таких женщин рассматривают динамическое наблюдение с установленными временными интервалами, которые отличаются от стандартного скрининга sporadического рака. Клинический осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза проводятся каждые 6 месяцев начиная с 25-летнего возраста, а после 30 лет – чередование маммографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) 1 раз в год [21].

Наиболее эффективной стратегией по снижению риска развития BRCA1/2-ассоциированного ПМЖ является двусторонняя профилактическая мастэктомия, которая включена во многие зарубежные клинические рекомендации. Также женщинам с уже установленным BRCA-ассоциированным ПМЖ рекомендуют выполнение профилактической контралатеральной мастэктомии [20–31].

И хотя лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы и/или рака яичников не отличается от такового при sporadическом раке, существуют некоторые особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике. Например, при выполнении органосохраняющей операции и лучевой терапии следует учитывать высокий риск развития рака в органах-мишенях (контралатеральный ПМЖ, ипсилатеральный рецидив, рак яичников) [32]. Еще одной важной характеристикой BRCA1-ассоциированных опухолей является чувствительность к цисплатину [33].

Польские ученые в 2009 г. опубликовали первые результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность цисплатина у этой целевой популяции. Эффективность препаратов платины у пациентов с

мутациями BRCA связывают с противоопухолевым механизмом действия этой фармакологической группы. Платиновые производные приводят к двунитевым разрывам молекул ДНК в клетке. Репарация этих разрывов происходит путем гомологичной рекомбинации при функционировании комплекса BRCA1 и белков-регуляторов BRCA2 и RAD51. При нарушении функции BRCA1 возникает дефицит гомологичной рекомбинации и ДНК не восстанавливается. В результате сочетания вышеописанных событий опухолевая клетка погибает.

Согласно этим данным существует предположение, что мутация гена BRCA1 может быть биомаркером чувствительности к препаратам платины.

Следует отметить, что международные и российские эксперты придерживаются единого мнения в отношении стратегии лечения пациенток с BRCA1/2-ассоциированным раком: применение тех же методов и подходов, как для sporadического рака, за исключением таргетной терапии.

С 2014 г. в клиническую практику вошли препараты – ингибиторы PARP, которые продемонстрировали высокую эффективность при раке яичников, ассоциированном с мутацией в генах BRCA1 и BRCA2. Препараты из этой группы ингибируют восстановление двунитевых разрывов ДНК, что в условиях нарушенной функции BRCA1/2 тормозит процесс гомологичной рекомбинации. Эффективность олапариба доказана у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, рака маточной трубы или перитонеального рака высокой степени злокачественности у пациенток, ответивших на платиносодержащую химиотерапию. В мире уже накоплен большой клинический опыт применения препарата олапариб в качестве поддерживающей монотерапии распространенного рака яичников, рака маточной трубы или перитонеального рака высокой степени злокачественности у пациенток с мутациями в генах BRCA, достигших объективного ответа (полного или частичного) на платиносодержащей химиотерапии первой линии. К тому же, совсем недавно препарат был зарегистрирован для лечения пациенток с BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы.

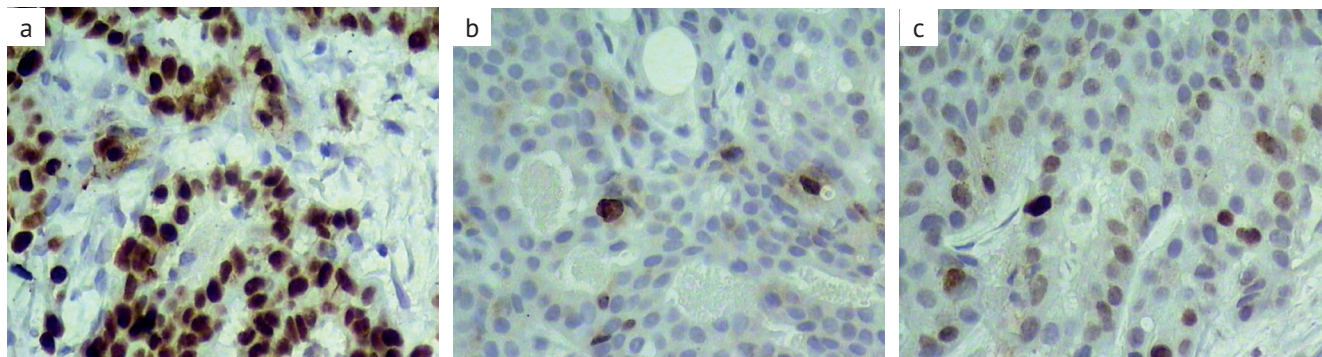
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время мы имеем опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы и рака яичников. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Н., 32 года, в июле 2015 г. обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на узловое образование в правой и левой молочной железе. Пациентка была в хорошем соматическом состоянии, без сопутствующей патологии и без семейной истории онкологических заболеваний. В анамнезе двое родов. Диагноз был установлен через 3 месяца после рождения второго ребенка. По результатам проведенного клинико-инструментального, гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) было диагностировано узловое образование 22 × 15 мм на границе наружных квадрантов в правой молочной железе. Верифицирован рак неспецифического типа G2.

● **Рисунок 1.** Иммуногистохимическое исследование опухоли в молочной железе до операции
 a) с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона (Гематоксилин, $\times 40$); b) с экспрессией Ki 67 (Гематоксилин, $\times 40$);
 c) с экспрессией p53 (Гематоксилин, $\times 40$)

● **Figure 1.** Immunohistochemical testing of a breast tumor before surgery
 a) with the expression of estrogen and progesterone receptors (Hematoxylin, $\times 40$); b) with the expression of Ki 67 (Hematoxylin, $\times 40$);
 c) with express p53 (Hematoxylin, $\times 40$)



Обнаружена экспрессия эстрогеновых (ЭР 8 баллов) и прогестероновых (ПР 5 баллов) рецепторов, отрицательный статус HER2/neu-, Ki67 = 15%, p53 = 8%. Полученные данные ИГХ соответствуют фенотипу «люминальный А, HER2-негативный» (рис. 1a, b, c).

В левой молочной железе также было выявлено узловое образование 23 \times 26 мм в верхне-наружном квадранте с гистологической картиной рака неспецифического типа G3. ИГХ: ЭР 8 баллов, ПР 8 баллов, HER2/neu-, Ki67 – 55%, p53 = 12%, фенотип «люминальный В».

По данным УЗИ выявлено увеличение левых подмышечных лимфатических узлов до 14–15 мм. Цитологическое исследование материала, полученного путем выполнения пункционной тонкоигольной биопсии, подтвердило наличие в лимфатических узлах комплексов раковых клеток.

Учитывая то, что у пациентки в возрасте моложе 40 лет был диагностирован двусторонний рак молочных желез, в план обследования было включено генетическое исследование для исключения или подтверждения BRCA-ассоциированного рака. Данное тестирование было необходимо для определения дальнейшей тактики лечения (выполнение профилактической мастэктомии, реконструктивно-пластического компонента хирургического лечения, лекарственной противоопухолевой терапии, объема лучевой терапии и двусторонней аднексэктомии).

По данным российского исследования (Л.Н. Любченко), доля молодых пациенток в возрасте ≤ 41 года (на момент постановки диагноза) с мутацией BRCA1/2 и с контралатеральным РМЖ составляет 42%. При этом семейная история прослежена у 53%, а спорадические случаи составили лишь 15,6%. Синхронные опухоли молочных желез были диагностированы у 43,8% носителей мутантного BRCA-статуса [34].

При проведении молекулярно-генетического исследования у пациентки обнаружен наследственный BRCA1-ассоциированный двусторонний рак молочных желез. Была выявлена герминальная мутация 5382insC в 1755-м кодоне 20-го экзона гена BRCA1 в гетерозиготном состо-

янии, приводящая к «stop codon 1829» в результате сдвига рамки считывания. Мутация 5382insC зарегистрирована в Международной базе данных ВИС как клинически значимый вариант. Риск развития рака яичников в этом случае значительно превышает общепопуляционный. Риск наследования герминальной мутации родственниками первой степени родства составляет 50%.

С учетом выявленного BRCA1-ассоциированного РМЖ пациентке было выполнено КТ органов грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза. Других опухолей или метастатического поражения органов выявлено не было. Показатели опухолевых маркеров в сыворотке крови были в пределах референсных значений.

На основании данных клинико-инструментального, гистологического, ИГХ и молекулярно-генетического исследования был установлен диагноз «BRCA1-ассоциированный синхронный рак молочных желез»:

Рак правой молочной железы T2N0M0 (ЭР 8 баллов, ПР 5 баллов, HER2/neu-, Ki67 = 15%, p53 = 8%, G2). Фенотип «люминальный А, HER2-негативный».

Рак левой молочной железы T2N1M0 (ЭР 8 баллов, ПР 8 баллов, HER2/neu-, Ki67 = 55%, p53 = 12%, G3). Фенотип «люминальный В, HER2-негативный».

План лечения был выработан мультидисциплинарным консилиумом с участием хирургов, химиотерапевтов, радиологов, генетиков и врачей диагностической службы. На первом этапе было рекомендовано проведение неоадьювантной химиотерапии. Известно, что генетически обусловленный рак молочной железы характеризуется более агрессивными клинико-биологическими характеристиками по сравнению со спорадическими опухолями, что повышает вероятность достижения полного патоморфологического ответа (ППО) [35]. По данным исследования, представленного N.H. Sæther et al., ППО после неоадьювантной химиотерапии с включением цисплатина наблюдался у 10 из 12 пациенток (83%) с BRCA1-ассоциированным РМЖ [36].

До начала лечения пациентке была оказана психологическая поддержка. В беседе с психологом были обсуждены важные вопросы, касающиеся репродуктивной, эмоцио-

нальной и социально-экономической сферы жизни пациентки. С августа по октябрь 2015 г. было проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме «АС» (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м²). Клиническая и диагностическая оценка эффекта проводилась после 2-го и 4-го курса химиотерапии. По данным ММГ + УЗИ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухолевых узлов, что позволило продолжить неoadъювантную химиотерапию. Далее было проведено 12 еженедельных введений комбинированной химиотерапии: паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин АUC2. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что при наличии мутации BRCA1 комбинация производных платины с таксанами позволяет значимо увеличить эффективность химиотерапии [37].

После завершения всех курсов химиотерапии было проведено контрольное обследование: в правой молочной железе опухоль уменьшилась с 22 × 15 до 16 × 11 мм. В верхне-наружном квадранте левой молочной железы образование уменьшилось с 23 × 26 до 19 × 13 мм. По данным УЗИ патологически измененные лимфатические узлы не визуализировались.

За время проведения химиотерапии состояние пациентки было удовлетворительным. Из нежелательных явлений отмечалась гематологическая токсичность: нейтропения в пределах 2–3-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, тошнота 1-й степени. На последних еженедельных курсах появились симптомы сенсорной нейропатии с максимальной выраженностью 2-й степени тяжести. Удлинение интервала до 6 дней было связано с нейтропенией 3-й степени на фоне режима АС и до 5 дней в связи с тромбоцитопенией, возникшей на фоне терапии паклитакселом и карбоплатином. Других нежелательных явлений не отмечалось.

Через 3 недели после окончания последнего курса ХТ пациентке была проведена операция. Объем хирургического лечения был запланирован с учетом данных о генетических, биологических особенностях опухолей, а также возраста и предпочтений пациентки по косметическому эффекту.

По данным метаанализа 2014 г. проведение мастэктомии у пациенток с генетически обусловленным раком молочной железы улучшает показатели безрецидивной выживаемости [38].

20.02.2016 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме двусторонней подкожной радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц с одномоментной реконструкцией экспандерами. При морфологическом исследовании в правой молочной железе были выявлены остаточные единичные комплексы дистрофически измененных опухолевых клеток, лечебный патоморфоз 3-й степени, в лимфоузлах реактивные изменения. В левой молочной железе очаги фиброза, единичные раковые эмболы в сосудах, лечебный патоморфоз 4-й степени, в лимфоузлах реактивные изменения (рис. 2а, б, с, д).

С учетом фенотипа опухолей пациентке была рекомендована адъювантная эндокринотерапия: эксеместан по 1 таблетке в день ежедневно и бусерелин-депо 3,75 мг

внутримышечно 1 раз в 28 дней, которую она начала 16.03.2016 г. Оба препарата были рекомендованы на 5 лет терапии.

Эффективность добавления овариальной супрессии к адъювантной эндокринотерапии была доказана в двух рандомизированных исследованиях SOFT и TEXT, результаты которых впервые были представлены в 2015 г. Наибольший выигрыш при сочетании терапии эксеместаном и аналогом лютеинизирующего гормона имели женщины моложе 35 лет. В 2018 г. на ASCO Meredith M. Regan из института Dana-Farber (Cancer Institute in Boston, USA) представила результаты TEXT/SOFT при медиане времени наблюдения 9 лет. Назначение ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии эксперты признали как предпочтительную терапию для пациенток с неблагоприятными факторами прогноза: молодой возраст, метастазы в подмышечные лимфатические узлы, большая опухоль, высокая степень злокачественности [39].

Одновременно с адъювантным лечением пациентке была проведена лучевая терапия на левую реконструированную молочную железу (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и регионарные лимфоузлы (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр). На дозе 46 Гр отмечена лучевая реакция 1-й степени в виде умеренной эритемы кожи в облучаемой области. Лучевая терапия была проведена в период с 11.04.2016 по 18.05.2016 г. В ноябре 2016 г. выполнен следующий этап хирургического лечения – замена экспандеров на эндопротезы обеих молочных желез.

Пациентка самостоятельно приняла решение о выполнении билатеральной аднексэктомии. Таким образом, одновременно была выполнена лапароскопическая билатеральная аднексэктомия. В результате морфологического исследования был выявлен рак маточной трубы *in situ*, серозная карцинома low-grade (рис. 3а, б).

24.11.2016 г. была выполнена лапароскопическая экстирпация матки, оментэктомия. Признаков опухолевого роста в удаленном материале не выявлено.

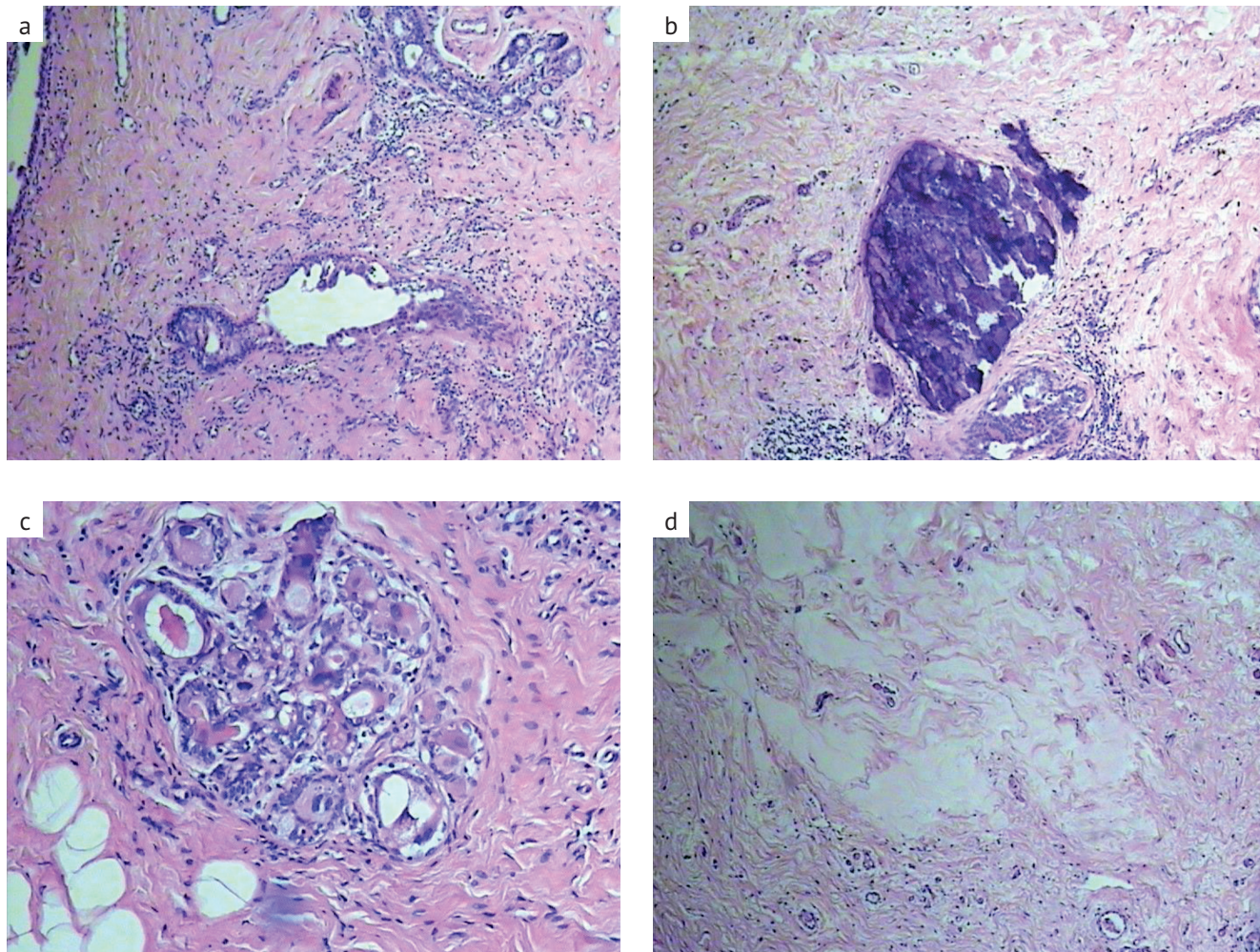
По данным литературы, частота встречаемости синхронного сочетания РМЖ и РЯ у носительниц мутаций генов BRCA1/2 составляет около 5–10%, при этом средний возраст женщин на момент диагностирования РЯ, как правило, меньше чем при аналогичном спорадическом раке [40–42]. Еще одной важной особенностью является то, что у носительниц BRCA генетической мутации чаще выявляют рак маточной трубы. При этом своевременно диагностировать такие опухоли крайне затруднительно. Гистологические исследования, выполненные после профилактических тубовариоэктомий, показали, что признаки дисплазий в слизистых маточных трубах появляются значительно раньше, чем на поверхности яичников. Часто патологические изменения были обнаружены в инклюзионных кистах [43]. В литературе опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что интраэпителиальные карциномы маточных труб были обнаружены у 35–70% больных «несемейным раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой [43]. Эксперты высказывают предположение, что именно

● **Рисунок 2.** Гистологическое исследование опухоли в молочной железе

a) лечебный патоморфоз. Фиброз, единичные структуры рака *in situ* и лимфоидная инфильтрация (Гематоксилин, ×5); b) лечебный патоморфоз. Фиброз и отложение солей кальция (Гематоксилин, ×5); c) лечебный патоморфоз. Фиброз, единичные дистрофичные опухолевые клетки (Гематоксилин, ×10); d) лечебный патоморфоз. Фиброз с гиалинозом (Гематоксилин, ×5)

● **Figure 2.** Histological examination of a mammary gland tumour

a) therapeutic pathomorphosis. Fibrosis, single structures of tumour *in situ* and lymphoid infiltration (Hematoxylin, ×5); b) therapeutic pathomorphosis. Therapeutic pathomorphosis. Fibrosis and calcification (Hematoxylin, ×5); c) therapeutic pathomorphosis. Fibrosis, single dystrophic tumour cells (Hematoxylin, ×10); d) therapeutic pathomorphosis. Hyaline fibrosis (Hematoxylin, ×5)

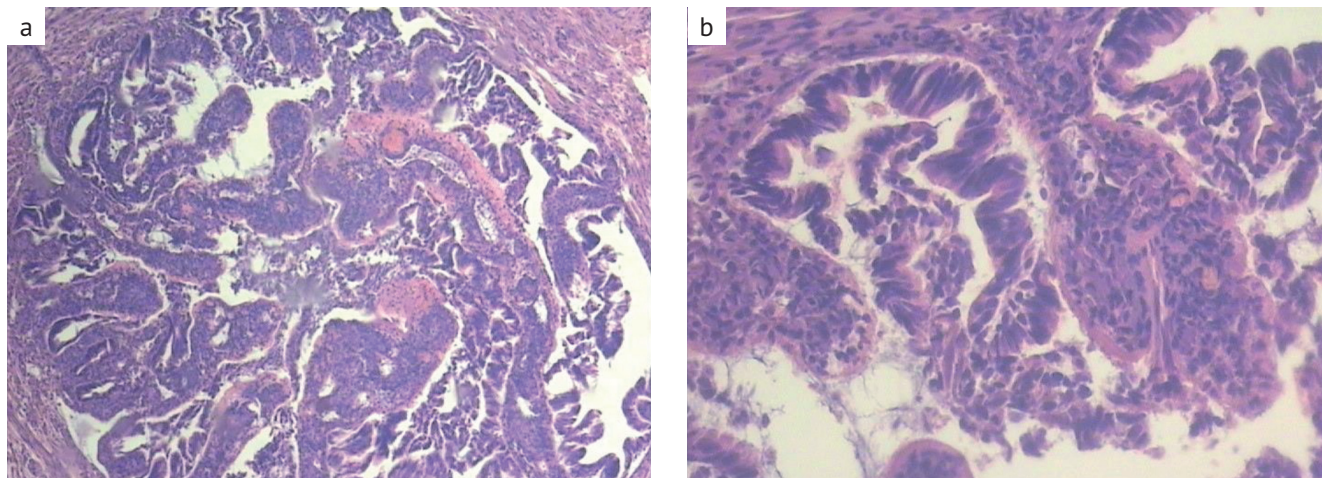


● **Рисунок 3.** Гистологическое исследование. Маточная труба. Рак *in situ*

a) Гематоксилин, ×5; b) Гематоксилин, ×20

● **Figure 3.** Histological examination. Uterine tube. Tumour *in situ*

a) Hematoxylin, ×5; b) Hematoxylin, ×20



интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть единственным источником низкодифференцированных опухолей как у пациенток – носительниц мутаций генов BRCA1/2, так и у лиц без генетической предрасположенности [44].

Таким образом, у пациентки оказался первично-множественный BRCA1-ассоциированный синхронный рак молочных желез и метастатический рак маточной трубы.

После выполнения лапароскопической билатеральной аднексэктомии и экстирпации матки с оментэктомией пациентке была отменена лекарственная супрессия яичников для лечения люминального подтипа рака молочных желез. Пациентка продолжает получать эндокринотерапию эксместаном. Среди нежелательных явлений отмечены приливы.

Динамическое наблюдение за данной пациенткой продолжается. В соответствии с рекомендациями выполняется контрольное обследование (МРТ мягких тканей передней грудной стенки, регионарных зон, специфичных для рака молочной железы, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки и оценка СА-125). В мае 2020 г. признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Рекомендовано продолжение эндокринотерапии эксместаном до 5 лет. Период наблюдения составил более 4 лет с момента диагностирования BRCA1-ассоциированного рака. Пациентка продолжает работать, ведет привычный образ жизни с хорошим качеством и воспитывает двух здоровых мальчиков 9 и 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития рака молочной железы и рака яичников у женщин с мутацией генов BRCA1/BRCA2 значимо превышает таковой в общей популяции. У более молодых носительниц мутации генов BRCA1/BRCA2 часто выявляют сочетание рака одной или обеих молочных желез и рака яичников. За последние несколько лет было проведено много исследований относительно преимуществ различных вариантов скрининга и профилактики для носителей мутации

генов BRCA1/BRCA2. Эффективность профилактической двусторонней аднексэктомии и двусторонней мастэктомии у женщин с выявленными мутациями BRCA хорошо описана.

Носители мутации BRCA1/2 с уже диагностированным раком молочной железы или раком яичников вызывают серьезную озабоченность в отношении развития второй опухоли у этих пациенток. Как показывают исследования, риск сохраняется в течение всей жизни и может оставаться высоким даже в пожилом возрасте.

Рекомендации относительно динамического наблюдения за такой группой пациенток практически отсутствуют.

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что при разработке стратегии и терапевтического подхода для носителей мутации BRCA1/2 необходимо учитывать возможность возникновения синхронного и/или метастатического рака.

Кроме того, клинический случай показал, что даже при низкой стадии РМЖ и более благоприятном фенотипе (люминальный А/В) выполнение профилактической двусторонней аднексэктомии может быть оправданно.

Профилактическая аднексэктомия при мутациях в генах BRCA1/2 широко применяется в мире, поскольку снижает риск развития рака яичников, фаллопиевой трубы и рака брюшины на 85–90%. Исследования указывают на существенное снижение риска смерти при проведении профилактической двусторонней аднексэктомии женщинам, у которых в анамнезе рак молочной железы (отношение рисков [ОР], 0,31 [95% CI, 0,24–0,39]). При этом наиболее значимые результаты наблюдались среди женщин с мутацией BRCA1 (ОР, 0,21 [95% ДИ, 0,12–0,37]) [45].

Ведущие зарубежные эксперты рекомендуют обсуждать с пациенткой возможность выполнения аднексэктомии вскоре после диагностирования BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Они также рекомендуют проводить операцию в первый год лечения, чтобы увеличить пользу.



Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

Список литературы

- Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г., Лыщев А.А., Новиков Л.Б. Молекулярная генетика опухолей человека. *Вопросы онкологии*. 1997;43(1):95–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26105529>.
- Groep P., Wall E., Diest P. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011;34(2):71–88. doi: 10.1007/s13402-011-0010-3.
- Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789–792. doi: 10.1038/378789a0.
- Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J., Couch F., Shattuck-Eidens D., Neuhausen S. et al. The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet*. 1996;12(3):333–337. doi: 10.1038/ng0396-333.
- Bae I., Fan S., Meng Q., Rih J.K., Kim H.J., Kang H.J. et al. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res*. 2004;64(21):7893–7909. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1119.
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S.V. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
- Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J. BASC a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev*. 2000;14(8):927–939. Available at: <https://europepmc.org/article/pmc/316544>.
- Caestecker K., Van de Walle G. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: past and present. *Exp Cell Res*. 2013;319(5):575–587. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.013.
- Кропельницкий В.А., Захарцева Л.М., Чешук В.Е. Структура и функция белка BRCA1. Роль в процессах репарации ДНК. *Онкология*. 2014;16(4):244–246. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137750>.
- Weinberg R.A. Maintenance of genomic integrity and the development of cancer. In: Weinberg R.A. (ed.) *The biology of cancer*. 1st ed. New York: Garland Science; 2007.
- Kelsel D.P., Black D.M., Bishop D.T., Spurr N.K. Genetic analysis of the BRCA1 region in a large breast/ovarian family: refinement of the minimal region containing BRCA1. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1823–1828. doi: 10.1093/hmg/2.11.1823.
- Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996;14(2):185–187. doi: 10.1038/ng1096-185.
- Gorski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A. et al. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(1):19–24. doi: 10.1007/s10549-005-1409-1.

14. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Egltis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer*. 2005;4(2):77–84. doi: 10.1007/s10689-004-2758-3.
15. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas B., Razumas T. et al. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*. 2010;78(4):373–376. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01404.x.
16. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1239–1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150173>.
17. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Amer J Human Genet*. 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.
18. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D.E. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet*. 1994;343(8899):692–695. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91578-4.
19. Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S.A., Goldgar D.E., Devilee P. 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(3):676–689. doi: 10.1086/301749.
20. Heron D.E., Komarnicky L.T., Hyslop T., Schwartz G.F., Mansfield C.M. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*. 2000;88(12):2739–2750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870056/>
21. Giuliano A.E., Boobol S., Degnim A., Kuerer H., Leitich A.M., Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2425–2427. doi: 10.1245/s10434-007-9447-z.
22. van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A., Brohet R., van Asperen C.J., Rutgers E.J. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005;93(3):287–292. doi: 10.1038/sj.bjc.6602703.
23. Li X., You R., Wang X., Liu C., Xu Z., Zhou J. et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971–3981. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465.
24. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1633–1637. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.
25. Schover L.R. A Lesser Evil: Prophylactic Mastectomy for Women at High Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3918–3919. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4227.
26. Balma A.J., Diez O., Rubio I., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 6):vi31–vi34. doi: 10.1093/annonc/mdr373.
27. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
28. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J.B., Garber J.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
29. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N.M., Kim-Sing C. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1384–1392. doi: 10.1038/bjc.2011.120.
30. Mattos D., Gfrerer L., Reish R.G., Hughes K.S., Cetrulo C.L., Colwell A.S. et al. Lifetime Costs of Prophylactic Mastectomies and Reconstruction versus Surveillance. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(6):730–740. doi: 10.1097/PRS.0000000000001763.
31. Adami H.O., Bergstrom R., Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer*. 1985;55(3):643–647. doi: 10.1002/1097-0142(19850201)55:3<643::aid-cnrc2820550328>3.0.co;2-L.
32. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol*. 2007;34(5):392–400. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.07.002.
33. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
34. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С., Емельянова М.А., Будик Ю.А., Тюляндина А.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013;(2):55–61. doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
35. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
36. Sæther N.H., Skuja E., Irmejs A., Maksimenko J., Miklasevics E., Purkalne G., Gardovskis J. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in BRCA1-positive breast cancer: a retrospective cohort analysis and literature review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2018;16:9. doi: 10.1186/s13053-018-0092-2.
37. Sharma P., Lopez-Tarruella S., Garcia-Saenz J.A., Ward C., Connor C.S., Gómez H.L. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):649–657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
38. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:518. doi: 10.3332/ecancer.2015.518.
39. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):443–455. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1.
40. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1;2):8–13. doi: 10.1006/gyno.2002.6674.
41. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283(17):2260–2265. doi: 10.1001/jama.283.17.2260.
42. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2339–2347. doi: 10.1056/NEJMra012284.
43. Жордания К.И., Пляниди Ю.Г., Фокадзе Н.Н., Калининцева Е.В. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP. *Онкогинекология*. 2017;(1):37–44. Режим доступа: https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf.
44. Yamauchi H., Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):45–51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9.
45. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.

References

1. Imyanitov E.N., Kalinovsky V.P., Knyazev P.G., Lyshechv A.A., Novikov L.B. Molecular genetics of human tumors. *Voprosi onkologii = Problems in oncology*. 1997;43(1):95–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26105529>.
2. Groep P., Wall E., Diest P. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordt)*. 2011;34(2):71–88. doi: 10.1007/s13402-011-0010-5.
3. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789–792. doi: 10.1038/378789a0.
4. Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J., Couch F., Shattuck-Eidens D., Neuhausen S. et al. The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet*. 1996;12(3):333–337. doi: 10.1038/ng0396-333.
5. Bae I., Fan S., Meng Q., Rih J.K., Kim H.J., Kang H.J. et al. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res*. 2004;64(21):7893–7909. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1119.
6. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S.V. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
7. Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J. BASC a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev*. 2000;14(8):927–939. Available at: <https://europepmc.org/article/pmc/316544>.
8. Caestecker K., Van de Walle G. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: past and present. *Exp Cell Res*. 2013;319(5):575–587. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.013.
9. Kropelnitskiy V.A., Zakhartseva L.M., Chesnyk V.E. Structure and function of the BRCA1 protein. Its role in the DNA repair processes. *Onkologiya = Oncologia*. 2014;16(4):244–246. (In Russ.) Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137750>.

10. Weinberg R.A. Maintenance of genomic integrity and the development of cancer. In: Weinberg R.A. (ed.). *The biology of cancer*. 1st ed. New York: Garland Science; 2007.
11. Kelsel D.P., Black D.M., Bishop D.T., Spurr N.K. Genetic analysis of the BRCA1 region in a large breast/ovarian family: refinement of the minimal region containing BRCA1. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1823–1828. doi: 10.1093/hmg/2.11.1823.
12. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996;14(2):185–187. doi: 10.1038/ng1096-185.
13. Gorski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A. et al. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(1):19–24. doi: 10.1007/s10549-005-1409-1.
14. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer*. 2005;4(2):77–84. doi: 10.1007/s10689-004-2758-3.
15. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T. et al. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*. 2010;78(4):373–376. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01404.x.
16. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1239–1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150173>.
17. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Amer J Human Genet*. 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.
18. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D.E. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet*. 1994;343(8899):692–695. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91578-4.
19. Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S.A., Goldgar D.E., Devilee P. 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(3):676–689. doi: 10.1086/301749.
20. Heron D.E., Komarnicky L.T., Hyslop T., Schwartz G.F., Mansfield C.M. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*. 2000;88(12):2739–2750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870056/>.
21. Giuliano A.E., Boobol S., Degnim A., Kuerer H., Leitch A.M., Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2425–2427. doi: 10.1245/s10434-007-9447-z.
22. van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A., Brohet R., van Asperen C.J., Rutgers E.J. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005;93(3):287–292. doi: 10.1038/sj.bjc.6602703.
23. Li X., You R., Wang X., Liu C., Xu Z., Zhou J. et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971–3981. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465.
24. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1633–1637. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.
25. Schover L.R. A Lesser Evil: Prophylactic Mastectomy for Women at High Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3918–3919. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4227.
26. Balma A.J., Diez O., Rubio I., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 6):vi31–vi34. doi: 10.1093/annonc/mdr373.
27. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
28. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J.B., Garber J.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
29. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N.M., Kim-Sing C. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1384–1392. doi: 10.1038/bjc.2011.120.
30. Mattos D., Gfrerer L., Reish R.G., Hughes K.S., Cetrulo C.L., Colwell A.S. et al. Lifetime Costs of Prophylactic Mastectomies and Reconstruction versus Surveillance. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(6):730–740. doi: 10.1097/PRS.0000000000001763.
31. Adami H.O., Bergstrom R., Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer*. 1985;55(3):643–647. doi: 10.1002/1097-0142(19850201)55:3<643::aid-cnrc2820550328>3.0.co;2-L.
32. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol*. 2007;34(5):392–400. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.07.002.
33. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
34. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S., Emelyanova M.A., Budik Y.A., Tyulyandina A.S. et al. *Hereditary breast and ovarian cancer. Zlokhachestvennye opukholi = Malignant tumours*. 2013;(2):53–61. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
35. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.J., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
36. Sæther N.H., Skuja E., Irmejs A., Maksimenko J., Miklasevics E., Purkalne G., Gardovskis J. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in BRCA1-positive breast cancer: a retrospective cohort analysis and literature review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2018;16:9. doi: 10.1186/s13053-018-0092-2.
37. Sharma P., Lopez-Tarruella S., Garcia-Saenz J.A., Ward C., Connor C.S., Gómez H.L. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):649–657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
38. Esposito A., Criscitello C., Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:518. doi: 10.3332/ecancer.2015.518.
39. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):443–455. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1.
40. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1;2):8–13. doi: 10.1006/gyno.2002.6674.
41. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283(17):2260–2265. doi: 10.1001/jama.283.17.2260.
42. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2339–2347. doi: 10.1056/NEJMra012284.
43. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Gokadze N.N., Kalinicheva E.V. Ovarian cancer, BRCA mutations and PARP inhibitors. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2017;(1):37–44. (In Russ.) Available at: https://osors.ru/ oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf.
44. Yamauchi H., Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):45–51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9.
45. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.

Информация об авторах:

Конonenko Инесса Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического лечения), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7142-2986; e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического лечения), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0170-5681; e-mail: anvs2012@gmail.com

Божченко Яна Анатольевна, к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии опухолей человека, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: Laody.1981@mail.ru

Кравченко Дмитрий Николаевич, к.м.н., врач-онколог отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического лечения), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: drdimazzo@gmail.com

Сельчук Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Пальчинская Ольга Владимировна, клинический ординатор отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического лечения), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-9354-0388; e-mail: kfoli@mail.ru

Information about the authors:

Inessa B. Kononenko, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Department of Oncology day hospital (chemotherapeutic and surgical treatment), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7142-2986; e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru

Anton V. Snegovoy, Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Oncology day hospital (chemotherapy and surgery), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0170-5681; e-mail: anvs2012@gmail.com

Yana A. Bozhchenko, Cand. of Sci. (Med.), pathologist of the Department of pathological anatomy of human tumors, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: Laody.1981@mail.ru

Dmitriy N. Kravchenko, Cand. of Sci. (Med.), clinical oncologist, of the Department of Oncology day hospital (chemotherapy and surgery), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: drdimazzo@gmail.com

Vladimir Yu. Selchuk, Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Olga V. Palchinskaia, resident of the Department of Oncology day hospital (chemotherapeutic and surgical treatment), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9354-0388; e-mail: kfoli@mail.ru