

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФОРМА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Ф.С. Гатуева<sup>1</sup>, Л.Н. Любченко<sup>2</sup>, С.Е. Малыгин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Республиканский онкологический диспансер, Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

*Показатели заболеваемости раком молочной железы растут в большинстве стран год от года. Цель настоящего обзора литературы — представить современные сведения о причинах, механизмах развития, различных методах профилактики, ранней диагностики и лечения наследственной формы рака молочной железы. Рассматривается эффективность двусторонней профилактической мастэктомии.*

**Ключевые слова:** наследственный рак молочной железы, профилактическая мастэктомия.

**(Для цитирования:** Гатуева Ф.С., Любченко Л.Н., Малыгин С.Е. Наследственная форма рака молочной железы: современное состояние проблемы. *Клиническая практика*. 2020;11(1):103–111. doi: 10.17816/clinpract18964)

## HEREDITARY BREAST CANCER: PRESENT STATUS OF PROBLEM

**F.S. Gatueva<sup>1</sup>, L.N. Lyubchenko<sup>2</sup>, S.E. Malygin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Oncological clinical dispensary, Vladikavkaz, The Republic of North Ossetia — Alania, Russian Federation

<sup>2</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

*The incidence of breast cancer is increasing in most countries every year. The purpose of this literature review is to provide up-to-date information about the causes, mechanisms of development, various methods of prevention, early diagnosis and treatment of hereditary breast cancer. The effectiveness of bilateral preventive mastectomy is discussed.*

**Keywords:** hereditary breast cancer, prophylactic mastectomy.

**(For citation:** Gatueva FS, Lyubchenko LN, Malygin SE. Hereditary Breast Cancer: Present Status of Problem. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):103–111. doi: 10.17816/clinpract18964)

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — актуальная проблема современной системы здравоохранения. В России абсолютное число впервые в жизни выявленных случаев РМЖ за период 2006–2016 гг. увеличилось с 50 292 до 68 547 [1]. Показатели заболеваемости растут в большинстве стран, и, согласно прогнозам, эта тенденция сохранится в последующие 20 лет. Прогноз обусловлен увеличением в большинстве стран мира числа женщин с наличием основных факторов риска развития РМЖ, включая ранний возраст менархе и поздний возраст менопаузы, количество родов, поздний возраст первой беременности и родов, короткие периоды лактации или полное ее отсутствие, ожи-

рение, употребление алкоголя, заместительную гормональную терапию в постменопаузе, а также наследственную предрасположенность [2].

**Цель обзора** — раскрыть современные представления о причинах и механизмах развития РМЖ; представить основные подходы к терапии, основанные на понимании патофизиологии заболевания. С этой целью были проанализированы научные статьи и монографии, посвященные вопросам этиологии, патогенеза и подходов к лечению РМЖ. Поиск осуществлялся с использованием баз PubMed, Medline, eLibrary.ru. Для поиска использовались ключевые слова: «наследственный рак молочной железы», «профилактическая мастэктомия».

### Эпидемиология, патогенез, распространённость рака молочной железы

Основной тип РМЖ — спорадический, с частотой развития от 90 до 95%, а остальные 5–10% включают семейные формы заболевания. Из изученных в настоящее время генов за высокий риск развития наследственного РМЖ отвечают 6 из них — *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* и *STK11*, в то время как гены *ATM*, *CHECK2*, *BRIP1* и *PALB2* ответственны за умеренный риск. Герминальные мутации в *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* являются наиболее распространёнными известными причинами наследственного РМЖ [3]. Обзор основных наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском РМЖ и рака яичников представлен в табл. 1.

Распространённость в общей популяции мутаций *BRCA* находится в пределах 0,2–0,3% (*BRCA1* — 0,125%) и зависит от страны проживания и этнической принадлежности [4]. У носителей мутации *BRCA1* к 70 годам жизни риск развития РМЖ составляет 44–78%, а рака яичников — 18–54% [5].

В исследовании Н. Risch и соавт. [6] рассчитывался риск у носителей мутации *BRCA1/2* к 80 годам жизни, который составлял соответственно 90 и 41%. Частота развития первичного рака второй молочной железы составлял 27% у носителей *BRCA1* и 12% у носителей *BRCA2* в первые 5 лет наблюдений, а за 20 лет наблюдения повышался до 40–50%. При этом если РМЖ диагностирован у родственников I–II степени родства моложе 35 лет, суммарный риск достигает 87% в 70 лет

Таблица 1

#### Обзор основных наследственных синдромов предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников

Ген	Клинический синдром	Риск развития РМЖ и РЯ	Остальные онкологические риски
<i>BRCA1</i>	Наследственный РМЖ и РЯ	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 57%, РЯ — 40%	Рак предстательной железы (увеличение в 5–9 раз), поджелудочной железы (в 2–4 раза)
<i>BRCA2</i>	Наследственный РМЖ и РЯ	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 57%, РЯ — 18%	Рак толстого кишечника, эндометрия, желудка и желчного пузыря, меланомы
<i>STK11</i>	Синдром Пейтца–Егерса	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 55%, РЯ — 55%	Рак толстого и тонкого кишечника, желудка, поджелудочной железы
<i>TP53</i>	Синдром Ли–Фраумени	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 50%	Множественные саркомы, рак мозга, лейкемии и рак коры надпочечников
<i>PTEN</i>	Синдром Коудена (синдром множественных гамартом)	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 85%	Рак эндометрия, щитовидной железы
<i>MLH1</i> <i>MSH2/6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	Синдром Линча	Риск развития в течение жизни: РЯ — 4–12%	Рак толстого кишечника (риск в течение жизни 52–82%), эндометрия (риск 25–60%) и рак желудка
<i>CHECK2</i>	Наследственный РМЖ	Риск развития в течение жизни — 37% Повышенный риск второго первичного РМЖ	Рак толстого кишечника, почки предстательной, щитовидной желез
<i>PALB2</i>	Наследственный РМЖ	Риск развития РМЖ в течение жизни — 33–68% Повышение риска развития РЯ	Рак поджелудочной и предстательной желез
<i>ATM</i>	Синдром Луи–Бар (у биаллельных носителей)	Двукратное увеличение риска развития РМЖ (у моноаллельных носителей) по сравнению с общей популяцией	Лейкемии и лимфомы

**Примечание.** РМЖ — рак молочной железы, РЯ — рак яичников.

у носителей мутаций гена *BRCA1* и 55% — при мутации *BRCA2*. Риск развития спорадического РМЖ у мужчин составляет 0,1%, с мутацией *BRCA1* — 1–2%, с мутацией *BRCA2* — 5–10% [6].

За последние годы было проведено много исследований потенциальных модификаторов риска активации мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Так, J. Litton и соавт. [7] предположили, что риск развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1* увеличивается в более молодой возрастной категории. S. Bayraktar и соавт. [8] сообщили, что поздний менархе у носителей *BRCA1* ассоциировался с IIb–IV стадиями РМЖ, в то время как исследование J. Kim и соавт. [9] показало, что у носителей *BRCA2*-мутаций с преждевременным менархе или отсутствием родов в анамнезе РМЖ чаще имел раннее начало, а вероятность развития РМЖ у рожавших женщин была выше, чем у нерожавших в группе с мутацией *BRCA2*. C. Cullinane [10], M. Alsaker и соавт. [11] сообщили о повышении риска развития рака РМЖ у носителей *BRCA2*-мутаций с большим числом родоразрешений (до 15% на каждое родоразрешение), в то время как N. Andrieu и соавт. [12], R. Milne и соавт. [13] описали защитный эффект для носителей *BRCA 1/2* мутаций и снижение риска до 14% для каждого дополнительного родоразрешения.

В исследовании J. Kotsopoulos и соавт. [14] показано, что грудное вскармливание в течение по меньшей мере одного года было связано с 32% снижением риска развития РМЖ, а лактация в течение двух или более лет — с еще более значительным снижением риска среди носителей мутаций *BRCA1*. Среди носителей мутаций *BRCA2* не было существенной связи между грудным вскармливанием в течение по крайней мере одного года и риском рака молочной железы.

В большом исследовании, опубликованном в 2007 г., R. Brohet и соавт. [15] обнаружили, что использование оральных контрацептивов носителями мутаций *BRCA1/2* было связано не только с увеличением риска РМЖ, но и с ранним началом заболевания. J. Gronwald и соавт. [16] и E. Lee и соавт. [17] в своих исследованиях получили обратные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния экзогенных эстрогенов на риск РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2*. T. Friebel и соавт. сообщили о влиянии употребления алкоголя, как защитного фактора у носителей мутаций *BRCA1* и, напротив, увеличение риска развития РМЖ среди женщин с мутацией *BRCA2*, употребляющих алкоголь [18].

## МОДЕЛИ И СИСТЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Прогнозирование вероятности носительства мутации

Для прогнозирования вероятности носительства мутации в генах *BRCA1/2* были разработаны системы подсчета риска BOADICEA (The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) и BRCAPRO (Risk Estimator for Breast and Ovarian Cancer), Gail, Tyrer-Cuzick, Rosner-Colditz. Модели включают калькуляцию влияния различных факторов риска, таких как возраст менархе, первых родов, количество предыдущих биопсий груди, доброкачественную патологию молочной железы, число родственников первой степени родства с РМЖ, семейную историю (включая II степень родства), возраст начала рака и использование заместительной гормональной терапии [19, 20].

После выявления наследственных факторов риска развития РМЖ и/или рака яичников используются платформы для генетического тестирования. Разработаны панели для выявления генов с высокой и умеренной пенетрацией, специфичных для РМЖ, такие как Breast Next или Myriisk Myriad, однако отсутствуют данные о широком использовании этого подхода [21, 22].

Для более активного выявления носителей мутаций, ассоциированных с наследственными формами РМЖ, необходимо учитывать особенности фенотипа подобных опухолей. При мутации *BRCA1* стволовые клетки не дифференцируются в эстрогензависимые клетки, потому что функцией *BRCA1* является такая же дифференцировка стволовой клетки [23]. По данным W. Foulkes [24], более 75% опухолей, возникающих у носителей мутации *BRCA1*, являются тройными негативными и/или имеют базальноподобный фенотип. Большинство *BRCA1*-связанных опухолей являются инвазивной протоковой карциномой, но примерно 15% классифицируются как медулярный рак, при котором часто встречается выраженной лимфоцитарная инфильтрация [25]. По этой причине Национальная комплексная сеть по борьбе с раком США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендует проверять всех женщин в возрасте до 60 лет, страдающих тройным негативным РМЖ, на наличие мутаций *BRCA1/2* [26]. При этом E. Honrado и соавт. [27] получили данные о крайне высоком уровне эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

у носителей *BRCA2*-мутаций по сравнению со спорадическими случаями.

### Стратегия скрининга

Персонализация стратегии скрининга может улучшить существующие программы и позволит повысить показатели раннего выявления заболевания у женщин в возрасте до 50 лет с высоким риском развития рака молочной железы. Возрастной пик генетически ассоциированного рака молочной железы приходится на 35–39 лет для *BRCA1* и 41–44 года для *BRCA2* [28]. При выполнении скрининга у женщин с повышенным риском развития РМЖ магнитно-резонансная томография (МРТ) груди значительно более чувствительна, чем маммография (71–96 против 28–43%). Скрининг с использованием маммографии может привести к индукции РМЖ с помощью рентгеновских лучей в более раннем возрасте [29]. Результаты исследования А. Рижре и соавт. [30] подтверждают использование методов визуализации неионизирующим излучением (МРТ) в качестве основного инструмента для наблюдения молодых женщин с мутациями *BRCA1/2*.

Чувствительность МРТ при выявлении инвазивных раковых образований колеблется от 80 до 100%, что демонстрирует его важность для раннего скрининга. МРТ может обнаруживать контралатеральный РМЖ, который маммографически и клинически является негативным у 3–18% женщин с недавно диагностированным РМЖ [31]. R. Heisey и J. Carroll проанализировали 11 нерандомизированных исследований эффективности скрининга МРТ у женщин высокого риска и показали, что общая чувствительность только маммографии составляет 39%, тогда как маммографии в совокупности с МРТ — 94% [31]. В исследовании других авторов, напротив, показано, что добавление маммографии к МРТ значительно не увеличивало чувствительности скрининга (увеличилось на 3,9% при носительстве *BRCA1* и на 12,6% — при *BRCA2*) [32].

В исследовании К. Passareguma и соавт. было показано, что ультразвуковое исследование является более эффективным методом при обследовании женщин моложе 45 лет в сравнении с маммографией — 84,9 и 71,7% выявленных опухолей соответственно. Чувствительность метода ультразвуковой диагностики при размерах опухолей менее 1 см составляет 58%, для непальпируемых образований — 80% [33].

А. Kurian и соавт. [34] разработали модель скрининга молочной железы MONTE-CARLO, включаю-

щую различные варианты профилактики развития рака: ежегодную маммографию в комплексе с МРТ для возрастной категории пациенток от 25 до 69 лет; профилактическую мастэктомию в возрасте от 25 до 50 лет и/или профилактическую овариэктомию в возрасте от 40 до 50 лет. Полученные результаты демонстрируют, что профилактическая мастэктомию в возрасте 25 лет совместно с профилактической овариэктомией в возрасте 40 лет, заменяя маммографию и скрининг МРТ, максимально повышают показатели выживаемости пациенток. Без хирургического вмешательства вероятность выживания в возрасте 70 лет составляет 53% для *BRCA1* и 71% для носителей мутаций *BRCA2* [34].

### Превентивные стратегии

Кроме активного выявления ранних форм наследственного РМЖ, целесообразным является оптимизация лечения и разработка превентивных стратегий.

Женщинам с высоким риском развития РМЖ возможно проведение химиопрофилактики модуляторами рецепторов эстрогенов или ингибиторами ароматазы. С приемом тамоксифена было связано снижение риска развития рака в контралатеральной молочной железе на 50–70% у носителей как *BRCA1*, так и *BRCA2* мутаций [35]. V. Vogel сравнил эффективность тамоксифена и ралоксифена для общей популяции при медианном наблюдении 81 мес в постменопаузальном периоде. Защитный эффект первого был на 25% выше, но при этом ралоксифен оставался гораздо менее токсичным [36].

А. Valachis и соавт. [37] провели метаанализ 23 исследований онкологической безопасности органосохраняющего лечения у носителей *BRCA*-мутаций и риска контралатерального РМЖ. Частота локальных рецидивов у *BRCA1/2*-носителей составила 17,3%, в то время как у пациенток без мутаций — 11%. В исследованиях с медианным наблюдением  $\geq 7$  лет отмечался значительно более высокий риск развития ипсилатерального РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* (до 23,7% по сравнению с 15,9% при отсутствии мутаций). По данным С. Garcia-Etienne и соавт. [38], 10-летняя кумулятивная частота ипсилатерального рака составила 27% для носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с 4% для спорадического РМЖ. В Канаде, США и Австралии было проведено международное популяционное когортное исследование среди 3220 женщин-носителей мутации *BRCA1/2* с диагнозом РМЖ. Риск отдаленного рецидива и смерти был

выше для носителей мутаций *BRCA2* по сравнению со случаями спорадического заболевания [39].

A. Manning и V. Sacchini [40] провели ретроспективное исследование в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США): в период 2000–2013 гг. было выполнено 728 мастэктомий с сохранением сосково-ареолярного комплекса. У 7 пациенток за период наблюдения были выявлены отдаленные метастазы заболевания. Ни один пациент не был диагностирован с местным рецидивом [40]. V. Murthy и R. Chamberlain [41] в своем исследовании обнаружили, что вовлечение сосково-ареолярного комплекса в опухолевый процесс более вероятно при наличии следующих характеристик опухоли: расстояние <2 см от сосково-ареолярного комплекса; наличие метастазов в лимфатических узлах; лимфоваскулярная инвазия; +HER2neu; ER-, PR-; размер опухоли >5 см.

В недавнем исследовании A. Peled и соавт. [42] проведен ретроспективный обзор проспективно собранной базы пациентов, которым в период с 2005 по 2013 г. была выполнена мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией. У 7 (5%) из 753 пациентов наблюдался локальный рецидив, у 21 (15,1%) — отдаленный рецидив, а у 3 (2,2%) — и локальные, и отдаленные рецидивы. Ни один из локальных рецидивов не возник в сохраненном сосково-ареолярном комплексе [42].

Для здоровых носителей *BRCA1/2*-мутации выбор двусторонней профилактической мастэктомии может быть вариантом предупреждения развития РМЖ. В обновленном в 2010 г. анализе Cochrane Database описано 39 исследований с участием 7384 женщин после двусторонней профилактической мастэктомии. Анализ показал снижение не только частоты возникновения, но и смертности от РМЖ, особенно у носителей *BRCA1/2* [21].

Несмотря на повышенные показатели заболеваемости билатеральным метакронным РМЖ в Европе или Израиле, в 2 раза превышающие таковые в Северной Америке (11,7 против 5,6%), частота проведения превентивных хирургических мероприятий крайне мала (5 против 38%), а в Норвегии этот показатель равен 0% [43, 44]. Имеются сообщения, что частота контралатеральной профилактической мастэктомии у женщин с РМЖ в период с 1995 по 2005 г. увеличилась более чем вдвое [45]. Согласно исследованию T. King и соавт., темпы роста количества контралатеральных профилактических опе-

раций в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга в период 1997–2005 гг. выросли с 6,7 до 24,2% [46]. По сведениям H. Meijers-Heijboer [47], 37% опрошенных пациенток без мутации *BRCA* выбрали контралатеральную профилактическую мастэктомию не только в качестве предупреждения нового РМЖ, но и способа симметризации. Показано, что 83,4% пациенток, которым выполнена контралатеральная профилактическая мастэктомия, не были носителями мутации *BRCA* [48].

K. Yao и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 201 *BRCA1/2*-носителя из двух разных учреждений, которым в период с 2007 по 2014 г. выполнены 397 операций мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса. У 125 (62,2%) пациенток была мутация *BRCA1*, а 76 (37,8%) имели мутацию *BRCA2*; 150 (74,6%) больных подверглись профилактической мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса для снижения риска развития рака молочной железы и 51 (25,4%) — терапевтической мастэктомии. Случайные раки были обнаружены у 4 (2,7%) из 150 «здоровых» пациенток и у 2 (3,9%) из 51 с диагнозом рака. Сосково-ареолярный комплекс был вовлечен в опухолевый процесс у 3 (5,8%) пациенток [49].

В обзоре литературы V. van Verschuer и соавт. [50] сообщили, что 21 случай первичного РМЖ произошел после 6,044 профилактических мастэктомий, но большинство первичных опухолей молочной железы не возникало вблизи сосково-ареолярного комплекса или кожного лоскута. M. Griezma и соавт. провели анализ 7374 биопсийных образцов 206 удаленных молочных желез 206 пациенток: в 76% ( $n=157$ ) мастэктомий одна или несколько биопсий содержали железистую ткань на плоскости резекции. Наиболее частыми локализациями были нижний наружный квадрант (15% положительных биопсий) и область между периферическим краем грудной мышцы и кожным лоскутом (12% положительных биопсий) [51].

В своем докладе T. Rebbeck и соавт. [28] опубликовали данные ретроспективного анализа безрецидивной выживаемости 483 женщин с наличием мутации *BRCA1/2*. Средний период наблюдения составлял 6,4 года. РМЖ был диагностирован у 2 (1,9%) из 105 пациенток с профилактической мастэктомией в анамнезе и у 184 (48,7%) из 378 носителей мутаций *BRCA1/2* контрольной группы без операции. Таким образом, выполнение профилактической мастэктомии снижало риск развития РМЖ у женщин с мутациями *BRCA1/2* на 90% [28].

Н. Meijers-Heijboer и соавт. провели сравнение различных способов профилактики. В проспективном исследовании 139 носителей *BRCA1/2*-мутаций в первые 3 года наблюдения РМЖ диагностирован у 8 (12,7%) пациенток из 63 в группе динамического наблюдения и ни в одном случае (0%) из 76 носителей мутаций *BRCA1/2*, которые выбрали профилактическую операцию [47].

Важное значение хирургического метода профилактики у носителей мутаций генов *BRCA 1/2* подтверждается высокой частотой обнаружения предраковых изменений и рака *in situ* в удаленных органах [52]. В исследовании С. Портного и соавт. выполнено 18 профилактических операций носителям мутаций *BRCA1/2*. По данным гистологического анализа, в клинически «здоровой» молочной железе протоковый рак *in situ* с микроинвазией наблюдался в 6% случаев, дольковый рак *in situ* — в 6%, протоковая или дольковая атипичная гиперплазия — в 11%, пролиферативные формы мастопатии без атипии — в 33% [53]. Х. Pinell-White и соавт. [54] исследовали 446 пациенток, которым в период с 2002 по 2012 г. была выполнена радикальная мастэктомия, а 174 (39%) — профилактическая мастэктомия. Случайные контралатеральные раки были обнаружены у 4% женщин, которым была проведена профилактическая мастэктомия, дольковая карцинома *in situ* — у 2,3%, атипичная гиперплазия — у 11,6% [55].

#### **РЕКОНСТРУКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ: «ЭФФЕКТ ЗАВЕРШЕНИЯ» ЛЕЧЕНИЯ**

Реконструкция груди является важной частью лечения пациенток с РМЖ, поскольку грудь является символом женственности, а мастэктомия может привести к психологическому, сексуальному и эмоциональному расстройству с ассоциированным эстетически неприятным внешним видом.

Цель реконструкции груди после мастэктомии — воссоздать образ молочной железы максимально натуральным: достижение хорошего эстетического результата будет способствовать восстановлению душевного комфорта у женщин с РМЖ. Реконструкция груди имеет также важные психосексуальные преимущества: только после нее многие пациентки сообщают об «эффекте завершения» лечения рака и отмечают отсутствие негативных эмоций каждый раз при смене одежды.

В крупном исследовании А. Geiger и соавт. [56] 86,5% женщин из 519, которым была выполнена профилактическая мастэктомия с реконструкци-

ей, были удовлетворены эстетическим результатом проведенной операции, 76,3% сообщили о повышении качества жизни. По данным Х. Pinell-White и соавт. [54], женщины, которым выполнена профилактическая двусторонняя мастэктомия, выбирают способ реконструкции с помощью имплантатов (60,9 против 17,3%).

Данные многих исследований, проводимых в странах Европы и США, демонстрируют, что большинство женщин-носителей мутации *BRCA1/2*, которые перенесли одностороннюю и двустороннюю превентивную мастэктомию, были удовлетворены своим выбором, довольны качеством жизни (76%) и в меньшей степени испытывали тревогу по поводу возможности заболеть раком в будущем [44].

По некоторым данным, большинство пациенток удовлетворены результатами и сообщают о высоком психосоциальном и сексуальном благополучии, а также эстетическом удовлетворении вследствие реконструкции груди после профилактической мастэктомии, которое со временем существенно не изменяется [54]. Результаты исследования Е. Hwang [57] обнадеживают тем, что опрошенные женщины хорошо себя чувствуют независимо от выбранной ими операции. Профилактическая мастэктомия не была связана с ухудшением физического или сексуального состояния, но в то же время психосоциальное благополучие было статистически лучше у женщин, которым была проведена профилактическая мастэктомия с реконструктивным компонентом. S. Koslow и соавт. [58] в исследовании, которое оценивало постхирургические результаты с помощью опросника качества жизни BREAST-Q, было установлено, что среди женщин, которым была выполнена реконструкция с помощью эндопротезов, удовлетворение окончательным результатом было выше, чем у женщин, которым проведена только мастэктомия, но это касалось лишь оценки психосоциальных, физических параметров, а сексуальное благополучие было сходным между двумя хирургическими группами.

Из группы 1000 пациентов, получавших лечение в Европейском институте онкологии в Милане, 414 оценивались с эстетической точки зрения с использованием 10-балльной шкалы (1 — худшие, 10 — лучшие результаты). Используя специально разработанную анкету пациентов, исследователи в Милане изучили влияние профилактической мастэктомии на глобальное качество жизни. Были оценены несколько ключевых областей, вклю-

чая эмоциональный статус, уровни беспокойства, сексуальную функцию и образ тела среди группы хорошо образованных женщин со средним возрастом 46 лет. Женщины, которые прошли профилактическую мастэктомию, чувствовали себя более комфортно, по сравнению с женщинами, у которых была реконструкция сосково-ареолярного комплекса после кожносохраняющей мастэктомии. Чувство телесного повреждения было значительно меньше, а удовлетворение косметическими результатами — значительно выше у пациентов с профилактической мастэктомией, однако присутствовал страх рецидива из-за сохранения сосково-ареолярного комплекса [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ранней диагностики и профилактики *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ являются актуальными для современной медицины. Клинические и морфологические особенности наследственного рака молочной железы требуют детального подхода к ведению больных. Хирургическая профилактика рекомендуется как наиболее эффективный способ снижения риска развития заболевания. Большое значение имеет реконструктивный компонент для достижения эстетического результата, повышения качества жизни, физической активности и психологического равновесия пациенток.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Гатуева Ф.С. — сбор материала, анализ данных, написание текста; Любченко Л.Н. — концепция, дизайн исследования, редактирование; Малыгин С.Е. — концепция, дизайн исследования, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabole-*

*vaemost' i smertnost'*). Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ).]

2. Kuusisto KM, Bebel A, Viuhinen M, et al. Screening for *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD50* and *CDH1* mutations in high-risk finnish *BRCA1/2*-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res.* 2011;13(1):R20. doi: 10.1186/bcr2832.

3. Peng L, Xu T, Long T, Zuo H. Association between *BRCA* status and *P53* status in breast cancer: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1939–1945. doi: 10.12659/msm.896260.

4. Janavičius R. Founder *BRCA1/2* mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J.* 2010;1(3):397–412. doi: 10.1007/s13167-010-0037-y.

5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, 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. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.

6. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694–1706. doi: 10.1093/jnci/djj465.

7. Litton JK, Ready K, Chen H, et al. Earlier age of onset of *BRCA* mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer.* 2012;118(2):321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.

8. Bayraktar S, Amendola L, Gutierrez-Barrera AM, et al. Clinicopathologic characteristics of breast cancer in *BRCA*-carriers and non-carriers in women 35 years of age or less. *Breast.* 2014;23(6):770–774. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.010.

9. Kim JY, Moon HG, Kang YJ, et al. The effect of reproductive factors on breast cancer presentation in women who are *BRCA* mutation carrier. *J Breast Cancer.* 2017;20(3):279–285. doi: 10.4048/jbc.2017.20.3.279.

10. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988–991. doi: 10.1002/ijc.21273.

11. Alsaker MD, Opdahl S, Romundstad PR, Vatten LJ. Association of time since last birth, age at first birth and parity with breast cancer survival among parous women: a register-based study from Norway. *Int J Cancer.* 2013;132(1):174–181. doi: 10.1002/ijc.27593.

12. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al.; IBCCS Collaborators Group. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535–544. doi: 10.1093/jnci/djj132.

13. Milne RL, Osorio A, Ramóns Cajal T, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):221–232. doi: 10.1007/s10549-009-0394-1.

14. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L. Breastfeeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R42. doi: 10.1186/bcr3138.

15. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3831–3836. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1179.

16. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in *BRCA1* mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(2):105–109. doi: 10.1007/s10549-005-9051-5.

17. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3170–3178. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0396.

18. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.

19. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Med Genet.* 2013;50(6):360–367. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
20. Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Validation of Rosner-Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):187–202. doi: 10.1007/s10549-013-2719-3.
21. Evans DG, Ingham S, Dawe S, et al. Breast cancer risk assessment in 8,824 women attending a family history evaluation and screening programme. *Fam Cancer.* 2014;13(2):189–196. doi: 10.1007/s10689-013-9694-z.
22. Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL. Prevention and screening in hereditary breast and ovarian cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(10):896–904.
23. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. Breast cancer/stem progenitor cells and estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(5):193–197. doi: 10.1016/j.tem.2004.05.011.
24. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938–1948. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
25. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene.* 2006;25(43):5846–5853. doi: 10.1038/sj.onc.1209876.
26. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(2):153–162. doi: 10.6004/jnccn.2016.0018.
27. Honrado E., Benítez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(1):27–39. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.01.006.
28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055–1062. doi: 10.1200/JCO.2004.04.188.
29. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, et al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2547–2556. doi: 10.1007/s00330-010-1839-y.
30. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012;345:e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.
31. Heisey R, Carroll JC. Identification and management of women with a family history of breast cancer: practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(10):799–803.
32. Freitas V, Crystal P, Kulkarni SR, et al. The value of breast MRI in high-risk patients with newly diagnosed breast cancer to exclude invasive disease in the contralateral prophylactic mastectomy: is there a role to choose wisely patients for sentinel node biopsy? *Cancer Med.* 2016;5(6):1031–1036. doi: 10.1002/cam4.663.
33. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutation. *Br J Cancer.* 2012;107(1):24–30. doi: 10.1038/bjc.2012.204.
34. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Plevritis pleuritis survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):222–231. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7991.
35. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer.* 2006;118(9):2281–2284. doi: 10.1002/ijc.21536.
36. Vogel VG. Update on raloxifene: role in reducing the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2011;3:127–137. doi: 10.2147/BCTT.S11288.
37. Valachis A, Nearchou AD, 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.
38. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3380–3387. doi: 10.1245/s10434-009-0638-7.
39. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30(1):19–26. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0068.
40. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gland Surg.* 2016;5(1):55–62. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.10.02.
41. Murthy V, Chamberlain RS. Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care: an evidence based review. *Breast J.* 2013;19(6):571–581. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01220.x.
42. Peled AW, Wang F, Foster RD, et al. Expanding the Indications for total skin-sparing mastectomy: is it safe for patients with locally advanced disease? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):87–91. doi: 10.1245/s10434-015-4734-6.
43. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091–3099. doi: 10.1200/JCO.2012.47.8313.
44. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1093–1097. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6078.
45. McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: trends in use from 1995 through 2005. *Cancer.* 2009 Dec 1; 115(23):5404–12.
46. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2158–2164. doi: 10.1200/JCO.2010.29.4041.
47. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345(3):159–164. doi: 10.1056/NEJM200107193450301.
48. Fu Y, Zhuang Z, Dewing M, et al. Predictors for contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3748–3764.
49. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):370–376. doi: 10.1245/s10434-014-3883-3.
50. Van Verschuer VM, Majers MC, van Deurzen CH, Koppert LB. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):467–475. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.02.01.
51. Griepsma M, de Roy van Zuidewijn DB, Grond AJ, et al. Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1260–1266. doi: 10.1245/s10434-013-3383-x.
52. Benson JR, Dumitru D, Malata CM. Oncologic safety of conservative mastectomy in the therapeutic setting. *Gland Surg.* 2016;5(1):37–46. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.13.
53. Портной С.М., Любченко С.Н., Блохин В.А., и др. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные // Онкогинекология. — 2012. — №1. — С. 68–72. [Portnoy SM, Lubchenko LN, Blochin SN, et al. Prophylactic of BRCA1, 2-associated breast and ovarian cancers. *Onkoginekologija.* 2012;(1):68–72. (In Russ).]
54. Pinell-White XA, Kolegraff K, Carlson GW. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy and the impact on breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014;72(6):S153–157. doi: 10.1097/SAP.0000000000000099.
55. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, et al. A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):15–23. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182729cde.

56. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1350–1356. doi: 10.1200/JCO.2005.01.9901.

57. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *Clin Oncol.* 2016;34(13):1518–1527. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5427.

58. Koslow S, Pharmer LA, Scott AM, et al. Long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy and implant reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3422–3429. doi: 10.1245/s10434-013-3026-2.

59. Tondu T, Thiessen F, Tjalma WA. Prophylactic bilateral nipple-sparing mastectomy and a staged breast reconstruction technique: preliminary results. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:185–189. doi: 10.4137/BCBCR.S40033.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### **Гатуева Фатима Сослановна**

врач-онколог 3-го хирургического отделения Республиканского онкологического диспансера;

**адрес:** PCO — Алания, Владикавказ, ул. Зортова 2; **e-mail:** gatueva@mail.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5758-2871>

### **Любченко Людмила Николаевна**

д.м.н., заведующая лабораторией клинической онкогенетики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова в структуре Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина;

**e-mail:** [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru), **SPIN-код:** 9589-9057

### **Малыгин Сергей Евгеньевич**

к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

**e-mail:** [drmalugin@mail.ru](mailto:drmalugin@mail.ru), **SPIN-код:** 7066-0295