

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Юлия Александровна Будик¹, Ольга Владимировна Крохина²,
Владимир Анатольевич Соболевский³, Людмила Николаевна Любченко⁴

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ, ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

¹ Аспирант, отделение реконструктивной и сосудистой хирургии отдела общей онкологии
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение реконструктивной и сосудистой хирургии отдела общей
онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., заведующий, отделение реконструктивной и сосудистой хирургии отдела общей онкологии НИИ
клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., заведующая, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение реконструктивной и сосудистой хирургии,
Будик Юлия Александровна; e-mail: budik_yu@mail.ru

В обзоре представлены данные литературы о наследственном раке молочной железы, распространенных мутациях генов *BRCA*, морфологических особенностях и прогнозе генетически ассоциированного рака молочной железы, хирургической профилактике рака молочной железы в группах генетического риска, влиянии профилактической мастэктомии на статистические показатели, а также о состоянии проблемы в России.

Ключевые слова: рак молочной железы, *BRCA1*, *BRCA2*, профилактическая мастэктомия.

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых изученных и изучаемых форм злокачественных опухолей. Еще в Папирусе Эдвина Смита, датированном XVII веком до н. э., описываются опухоли и изъязвления молочных желез (МЖ), которые были подвергнуты лечению прижиганием огнем [1]. В настоящее время РМЖ — наиболее частая злокачественная патология у женщин экономически развитых и развивающихся стран; более 1,38 млн новых случаев заболевания диагностировано в мире в 2008 г. [2]. В России в 2009 г. впервые выявлены 54 315 больных с этой патологией. В 2009 г. РМЖ занимал первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения России (18%) [3]. Несмотря на прогресс в лечении злокачественных опухолей, РМЖ продолжает занимать первое место и в структуре смертности женского населения России от злокачественных новообразований (17,4% в 2009 г.) [3].

Значимым фактором риска развития РМЖ является семейный анамнез заболевания. Одно из самых ранних описаний «раковой семьи» опубликовано в 1866 г. [4]. Начиная с этого времени появляются многочисленные сообщения о родословных семей с явно унаследованной предрасположенностью к развитию РМЖ. Установлено также, что в таких семьях часто встречается рак яичников. В качестве самостоятельной нозологической единицы наследственный РМЖ выделен в 1982 г. W. Albano и соавт. [5]. Предрасположенность к РМЖ стала областью активных исследований, ознаменовавшихся в 90-е годы XX века открытием гена *BRCA1* на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), а затем гена *BRCA2* на длинном плече 13-й хромосомы (13q12—13). Установлено, что мутации генов *BRCA* наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [4]. Эти открытия имели эффект «домино» для фундаментальной биологии и генетики: впоследствии были обнаружены низкопенетрантные гены, такие, как *PTEN*, *P53*, *ATM*, *CHEK2*, *FANC*, *NBS1*, ответственные за развитие наследственных онкологических синдромов в 5—15% случаев [6]. The Human

Gene Mutation Database непрерывно пополняется новыми вариантами мутаций и в настоящее время в ней представлены данные более чем о 1400 мутаций гена *BRCA1* и около 1100 мутаций гена *BRCA2* [7].

Распространенность мутаций неодинакова в разных географических регионах. Так, в странах Восточной Европы наиболее распространена мутация 5382insC гена *BRCA1* в 20-м экзоне: в Латвии она встречается с частотой 58,6%, в Эстонии — 63,6%, в Польше — 51% [8]. Мутации, с высокой частотой встречающиеся в отдельных популяциях, известны как основополагающие. Для славянских популяций таковой является мутация 5382insC, которая в 70—80% случаев встречается у русских пациенток [9]. В работе Л. Н. Любченко и соавт. (2003) сообщается об ассоциации наследственного РМЖ с мутацией 5382insC в 78,5% случаев [10].

Генетическое консультирование — обязательная составляющая онкологической диагностической и профилактической помощи. Возможности медико-генетического обследования непрерывно расширяются, позволяя в короткие сроки установить генетический диагноз, рассчитать риски развития рака у пациента и его потомства, определить тактику лечения и методы профилактики. Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ служат наличие в семье одной родственницы и более первой-второй степени родства, страдающих РМЖ, ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение МЖ, первичная множественность новообразований у пробанда и/или его родственников, специфические опухолевые ассоциации [6]. В настоящее время при консультировании пациентов из групп риска развития РМЖ оптимальной и значимой является ДНК-диагностика генов *BRCA1/2*, *TP53*, *CHEK2* [11].

Вероятность развития РМЖ у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2* на протяжении жизни чрезвычайно высока. А. Antoniou и соавт. (2003) проводили анализ 22 исследований с включением 8136 женщин с семейной историей заболевания РМЖ и/или раком яичников, 500 из которых являлись носителями патологического генотипа *BRCA*. Авторы сделали вывод о том, что кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% у женщин с мутацией *BRCA1* и 45% — с мутацией *BRCA2*. При этом, если РМЖ диагностирован у кого-либо из семьи в возрасте моложе 35 лет, кумулятивный риск достигает 87% в 70 лет у носителей мутаций гена *BRCA1* и 55% у носителей мутаций *BRCA2* [12]. Интересны данные о том, что на кумулятивный риск развития РМЖ, ассоциированного с патологическим генотипом, значимое влияние помимо генетических оказывают и другие факторы. В работе, выполненной J. Lubinski и соавт. (2011), которые обследовали 1477 женщин из разных стран, показано, что для носительниц мутаций *BRCA1*, проживающих в Польше, риск развития РМЖ к 70 годам составляет 49%, в то время как для женщин из Северной Америки с идентичными мутациями — 72% [13]. Причины различия неизвестны, но это наблюдение предполагает, что факторы окружающей среды или генетические модификаторы важны в определении риска.

Риск развития рака в противоположной МЖ значительно выше у женщин с семейным анамнезом заболе-

вания. В ранних исследованиях Р. Е. Harris и соавт. (1978) описывают 35% риск к 16 годам после выявления первого РМЖ [14], при этом, по данным Е. R. Fisher и соавт. (1984), у женщин безотягощенного семейного анамнеза этот риск составляет менее 1% в год [15]. У женщин с выявленными мутациями генов *BRCA* риск развития контралатерального РМЖ значительно выше, варьирует в различных исследованиях от 12% к 5 годам у носителей мутаций *BRCA2* [16; 17] до 20—31% к 5 годам в группах с патологическим генотипом *BRCA1* [18; 19]. К. Metcalfe и соавт. (2011) оценивали риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* с I и II стадиями РМЖ. Всего из 810 наблюдаемых женщин метакронный рак развился у 149 (18,4%). Пятнадцатилетний риск у носителей мутаций *BRCA1* составил 36,1%, у носителей *BRCA2* — 28,5% [20].

Значительное повышение риска развития контралатерального РМЖ связано с молодым возрастом женщины на момент диагностики первой опухоли. Это отражено в исследованиях Н. О. Adami и соавт. (1985), Р. Broët и соавт. (1995), К. Shahedi и соавт. (2006), которые представили данные для общей популяции [21—23]. Такие корреляции характерны и для групп пациенток с мутациями *BRCA1/2*. В исследовании К. Metcalfe и соавт. (2011) отмечено, что у женщин моложе 50 лет на момент постановки диагноза РМЖ риск развития рака в другой МЖ значительно выше, чем у тех, кто был старше 50 лет (37,6 и 16,8% соответственно; $p = 0,003$) [20]. L. C. Verhoog и соавт. (2000) определили ежегодный риск контралатерального РМЖ для носителей *BRCA1* моложе 41 года в 4,5%, в возрасте 41—50 лет — 6,3%. К 10 годам наблюдения риск составил 40% у пациентов моложе 50 лет и 12% у больных старшего возраста [24]. Выявлена и прямая зависимость количества родственников первой степени родства, страдающих РМЖ, и риском развития контралатерального РМЖ. Так, у женщин моложе 50 лет, имеющих 2 и более родственников, заболевших РМЖ в раннем возрасте, риск развития контралатерального РМЖ выше, чем у пациенток, имеющих одного или не имеющих родственников, больных РМЖ (50% против 36%; $p = 0,005$) [20].

Развитие, диагностика, лечение и профилактика генетически ассоциированного РМЖ имеют ряд особенностей. Возрастной пик выявления РМЖ у носителей мутаций *BRCA1* составляет 35—39 лет; у носителей мутаций *BRCA2* отмечают 2 возрастных пика: 43 и 54 года [10; 11]. Ранняя диагностика РМЖ у женщин с патологическим генотипом *BRCA* представляет нерешенную проблему. Маммографический скрининг в относительно молодом возрасте неэффективен, так как в связи с высокой плотностью железистой ткани маммография имеет низкую чувствительность — менее 50% [25].

Проспективное мультицентровое когортное исследование MARIBS (Magnetic Resonance Imaging for Breast Screening), выполненное в Великобритании в 2005 г., показало, что при обследовании женщин с семейным анамнезом РМЖ или с мутациями генов *BRCA1/2* и *TP53* чувствительность МРТ гораздо выше — 77% (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 60 до 90%), чем маммографии — 40% (при 95% ДИ от 24 до 58%; $p = 0,01$). Различия были особенно значительными в группе носителей мутаций *BRCA1* (92% против 23%; $p = 0,004$) [26]. В иссле-

довании E. Warner и соавт. из Канады (2011) по использованию МРТ при скрининговом обследовании групп высокого генетического риска доказано увеличение числа случаев выявления РМЖ I стадии и внутрипротокового рака — 13,8% (при 95% ДИ от 9,1 до 8,5%) по сравнению с группой контроля с маммографическим скринингом — 7,2% (при 95% ДИ от 4,5 до 9,9%; $p = 0,01$) [27]. Однако экономическая обоснованность скрининга с использованием МРТ неясна.

Предупреждение развития генетически обусловленного РМЖ представляет наиболее важную задачу, так как РМЖ, ассоциированный с мутацией гена *BRCA1* (в отличие от спорадического РМЖ), чаще характеризуется высокой злокачественностью и высокой пролиферативной активностью, имеет тройной негативный фенотип, экспрессирует топоизомеразу II-альфа [11; 18; 28—31]. По результатам работы, проведенной Л. Н. Любченко (2009), преобладание инфильтративного протокового рака (87%) по сравнению с другими гистологическими типами опухоли статистически достоверно у больных РМЖ, ассоциированным с мутацией гена *BRCA1*. Развитие тубулярного и долькового инвазивного рака чаще связано с мутациями гена *BRCA2* (47,9%) [11]. Л. Н. Любченко и соавт. (2003) приводят данные, согласно которым РМЖ являлся низкодифференцированным у носителей герминальных мутаций *BRCA1* в 57,2% случаев, *BRCA2* — в 33,3%, при этом в контрольной группе спорадического РМЖ низкодифференцированная форма встречалась у 8,8% больных [10].

Согласно данным исследования по оценке выживаемости при РМЖ, ассоциированном с мутациями гена *BRCA*, этот показатель не отличается от такового при спорадическом РМЖ. Метаанализ, проведенный Е. Н. Lee и соавт. (2010) и включавший 11 исследований, показал, что у больных РМЖ — носителей мутации гена *BRCA1* 5-летняя (коэффициент риска — КР 1,94 при 95% ДИ от 1,45 до 2,53) и 10-летняя (КР 1,33 при 95% ДИ от 1,12 до 1,58) выживаемость ниже, чем у пациентов без мутаций [32]. В работах O. Johansson и соавт. (1998) [33] и L. C. Verhoog и соавт. (1998) [19], посвященных изучению выживаемости носительниц герминальных мутаций *BRCA1*, при сравнительном анализе опытной и контрольной групп, отобранных по возрасту и стадии заболевания, не выявлены различия по выживаемости.

В то же время G. Rennert и соавт. (2007) сообщают о том, что смертность от РМЖ среди израильских женщин была одинаковой как у носительниц мутации *BRCA*, так и у пациенток без нее [34].

Спорным является вопрос о влиянии на выживаемость рака в противоположной МЖ. Результаты работы Р. А. Керимова (2005) свидетельствуют, что диагностированная на ранней стадии опухоль в контралатеральной МЖ не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз [35]. По данным С. И. Маркосян и соавт. (2008), выживаемость при метакронном РМЖ намного ниже, так как такие больные подвержены гораздо большему риску последующего развития местных рецидивов и отдаленных метастазов [36]. В ретроспективном исследовании I. Abdalla и соавт. (2000), включавшем 2136 больных РМЖ I—III стадии, показана более низкая выживаемость при развитии рака в контралатеральной МЖ (КР 1,46 при 95%

ДИ 1,09—1,95 по сравнению с больными без рака второй МЖ) [37].

В связи с развитием за последние 15 лет ДНК-диагностических методик, позволяющих выявлять пациентов с предрасположенностью к развитию РМЖ, на первый план выходит необходимость проведения профилактических мероприятий в группах онкологического риска. Варианты первичной профилактики рака для женщин из группы высокого генетического риска являются химиопрофилактика с использованием тамоксифена или аналогичных средств и превентивные операции — профилактическая мастэктомия (ПМЭ) или профилактическая овариэктомия.

У больных РМЖ, ассоциированным с мутацией генов *BRCA*, адъювантное применение тамоксифена снижает риск развития рака контралатеральной МЖ. Наиболее выраженный эффект — 62% показан для носителей мутаций *BRCA2* [38]. Выполнение профилактической овариэктомии молодым женщинам также сокращает риск развития контралатерального РМЖ (КР = 0,47 при 95% ДИ от 0,30 до 0,76; $p = 0,002$) [20].

В настоящее время ПМЭ — самый эффективный метод первичной профилактики РМЖ. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности профилактических мастэктомий исходят из клиники Мейо (США), где подобные операции выполняются с 1960 г. Снижение риска развития болезни при двусторонней ПМЭ в группе с умеренным риском (расчет с использованием модели Гейла) составило 89,5%, а в группе с высоким риском РМЖ — 94% (категории риска выделялись с учетом числа родственников, больных РМЖ и/или раком яичников, степени родства, возраста манифестации заболевания, наличия двустороннего РМЖ). Средний возраст пациенток на момент выполнения операции составил 42 года [39]. В работе S. K. McDonnell и соавт. (2001) эффективность контралатеральной ПМЭ у больных РМЖ репродуктивного возраста (моложе 50 лет) из семей, в которых наблюдался РМЖ и/или рак яичников, оценена в 94,4%, при этом у больных в менопаузе (старше 50 лет) снижение риска развития болезни составило 96% [40].

Обосновывают выполнение ПМЭ гистологические находки в ткани удаленной МЖ. В исследовании, выполненном N. Hoogerbrugge и соавт. (2003), в профилактически удаленной МЖ злокачественные изменения находили в 18% случаев. Протоковая атипичная гиперплазия обнаружена в 39% случаев, дольковая атипичная гиперплазия — в 37%, протоковый рак *in situ* — в 15%, дольковый рак *in situ* — в 25%, инвазивный рак — в 1% [41]. В исследовании K. Goldflam и соавт. (2004) в 4,6% случаев выявлен инвазивный и внутрипротоковый рак, в 18,4% обнаружены изменения с высоким риском малигнизации — 8 дольковых карцином *in situ*, 11 атипичных дольковых гиперплазий, 25 атипичных протоковых гиперплазий [42].

Так как манифестация заболевания у больных с патологическим генотипом *BRCA* приходится на молодой возраст, большинство авторов сообщают о ПМЭ с одномоментной реконструкцией. При этом С. Contant и соавт. (2002) приводят данные о 21% осложнений при одномоментных реконструкциях, выполненных 103 женщинам после ПМЭ: 11% развились в раннем послеоперационном периоде и 10% при медиане наблюдения 3,5 года после

операции, потребовавших замены 10 имплантатов [43]. K. Goldflam и соавт. (2004), которые в качестве метода реконструкции чаще использовали свободный TRAM-лоскут (52,1%), сообщают о развившихся осложнениях у 16,3% больных: у 8,4% пациентов — со стороны пораженной МЖ, у 6,3% — с контралатеральной стороны, у 1,7% — с обеих сторон. Потеря лоскута отмечена только у одной пациентки [42]. Тем не менее большинство женщин, подвергшихся контралатеральной ПМЭ, сообщают об удовлетворенности своим решением: 86,5% по данным A. M. Geiger и соавт. (2006) [44] и 83% по данным M. H. Frost и соавт. (2005) [45]. Среди тех, кто сожалеет о принятом решении, 33% сообщают о негативном влиянии операции на восприятие своего тела, 26% — на чувство женственности и 23% — на сексуальные отношения [46]. В то же время не испытывают изменений в чувстве собственного достоинства 83% женщин, уровне напряжения в жизни — 83% и эмоциональной стабильности — 88% [45]. Среди всех опрашиваемых меньшая удовлетворенность качеством жизни связана не с перенесенной ПМЭ, а с худшим восприятием своего здоровья, возможной депрессией из-за мыслей о РМЖ. Эти психосоциальные проблемы характерны в той же степени и для женщин, не подвергшихся ПМЭ [44]. Хотя в более раннем исследовании M. K. Goip и соавт. из клиники Мейо (1982) [47] меньше женщин, перенесших подкожную мастэктомию, сообщали об удовлетворенности качеством жизни, в отличие от тех, кому была выполнена простая мастэктомия. Это было связано с осложнениями реконструкции, отсроченной реконструкцией после ПМЭ, с повышенным уровнем напряжения в жизни.

Тем не менее риск развития рака после выполнения ПМЭ все же остается. S. McDonnell и соавт. дают такое определение раку после ПМЭ: «Аденокарцинома, развившаяся на грудной стенке или в подмышечной области со стороны ПМЭ» [40]. РМЖ после контралатеральной ПМЭ развивается, по данным исследователей, от 0,4% [42] — 0,5% случаев (медиана наблюдения 17,3 года) [48; 49] до 1,1% (медиана наблюдения 10 лет) [40]. В литературе авторы неоднократно сообщают о том, что при выполнении мастэктомии остается от 1 до 10% не удаленной ткани МЖ [50—52], в которой возможно развитие опухоли. Вопрос об удалении или о сохранении сосково-ареолярного комплекса остается на усмотрение хирургов.

Исследователи из клиники Мейо приводят данные о наблюдении за 745 женщинами, перенесшими ПМЭ, 41% из которых выполнены подкожные мастэктомии (1-я группа), 59% — без сохранения кожи (2-я группа). Отмечалось развитие 4 случаев РМЖ у пациенток 1-й группы, у 4 женщин 2-й группы также развился РМЖ. Таким образом, объем операции повлиял на снижение риска развития болезни в равной степени [40]. C. Reynolds и соавт. (2011), исследовавшие сосково-ареолярные комплексы профилактически удаленных контралатеральных МЖ от 33 пациенток, ни в одном случае не обнаружили апитичную протоковую гиперплазию, карциному *in situ* или инвазивный рак [53].

Правомерен вопрос о влиянии контралатеральной ПМЭ на выживаемость. В исследовании, проведенном C. T. Brekelmans и соавт. в Нидерландах в 2005 г., не от-

мечено никакой зависимости выживаемости от контралатеральной ПМЭ у больных односторонним РМЖ, ассоциированным с геном *BRCA*. Авторы предполагают, что прогноз при РМЖ, ассоциированном с мутациями генов *BRCA 1* и *BRCA 2*, в основном определен особенностями лечения первой опухоли [54]. Данные этого исследования соответствуют результатам предыдущих, в которых также не выявлено благоприятное влияние контралатеральной ПМЭ на выживаемость [55; 56]. При этом в ретроспективном исследовании J. C. Boughey и соавт. (2010) сообщается о более высокой общей и безрецидивной 10-летней выживаемости женщин с ранним РМЖ и отягощенным семейным анамнезом, перенесших контралатеральную ПМЭ, по сравнению с теми, кому была выполнена только односторонняя лечебная мастэктомия, — 83 и 74% соответственно (КР = 0,68 при 95% ДИ от 0,54 до 0,86; $p = 0,001$) [48].

Результаты исследования L. J. Herrinton и соавт. (2005) [57] вносят принципиальный вклад в решение вопроса о влиянии профилактического удаления «здоровой» МЖ на смертность от РМЖ. По данным авторов, от РМЖ умерли 8% женщин, подвергшихся контралатеральной ПМЭ, по сравнению с 12% женщин из группы контроля; это свидетельствует о сокращении относительного риска смерти от РМЖ на 43%. Однако различия между двумя сравниваемыми группами вызывают трудности в интерпретации результатов: основным видом лечения у 95% женщин из группы контралатеральной ПМЭ была мастэктомия, в то время как в группе контроля такой объем операции выполнен у 53% пациенток, остальные подверглись иссечению опухоли с последующей лучевой терапией.

В России теме ПМЭ уделено недостаточное внимание. В исследованной нами русскоязычной литературе обнаружено лишь два исследования, посвященных хирургической профилактике РМЖ, в которых не учитывалось носительство мутаций генов *BRCA*, ПМЭ выполнялись на основании обнаружения полиморфизмов генов *TGFB1* и *TGFB1* [58], а также на выделении значимых факторов риска с помощью компьютерной программы «Mamma-Skrin» для пациенток с доброкачественными изменениями МЖ [59]. Это связано с отсутствовавшей правовой основой для выполнения ПМЭ. В феврале 2011 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на имя Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН выдано разрешение на применение новой медицинской технологии «ПМЭ с одномоментной реконструкцией». Данный вид хирургической профилактики РМЖ включен в перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике на территории РФ на 18 марта 2011 г. Мы надеемся, что тщательный отбор пациентов в группы высокого генетического риска, внедрение в клиническую практику и использование в лечебно-профилактических учреждениях ПМЭ позволит значительно снизить заболеваемость раком контралатеральной МЖ на территории России.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.512.11.2094.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winchester D. J., Winchester D. P. Breast cancer. — 2nd ed. — PMPH-USA, 2006. — P. 1—2.
2. GLOBOCAN 2008 v 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. [Электронный ресурс] / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkin D. M. // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2010. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения: 04.05.2012).
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 3. — 172 с.
4. Hunt K. K., Robb G. L., Strom E. A. Breast cancer. — 2nd ed. — Springer Science + Business Media, LLC, 2008. — P. 58—59.
5. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon / Albano W., Recabaren J., Lynch H., Campbell A. S., Mailliard J. A., Orngan C. H., Lynch J. F., Kimberling W. J. // Cancer. — 1982. — Vol. 50, N 2. — P. 360—363.
6. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы // Современ. онкол. — 2004. — Т. 6, № 22. — С. 67—69.
7. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): 2008 Update / Stenson P. D., Mort M., Ball E. V., Howells K., Phillips A. D., Thomas N. S., Cooper D. N. // Genome Med. — 2009. — Vol. 1, N 1. — P. 13.
8. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations / Hamel N., Feng B. J., Foretova L., Stoppa-Lyonnet D., Narod S. A., Ilyanov E., Sinilnikova O., Tihomirova L., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Hansen T. O., Nielsen F. C., Thomassen M., Yannoukakos D., Konstantopoulou I., Zajac V., Ciernikova S., Couch F. J., Greenwood C. M., Goldgar D. E., Foulkes W. D. // Eur. J. Human Genetics. — 2011. — Vol. 19, N 3. — P. 300—306.
9. Частоты однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене BRCA1 при наследственно обусловленном раке молочной железы и яичников / Карпунин А. В., Поспехова Н. И., Любченко Л. Н., Логинова А. Н., Хомич Е. В., Будилов А. В., Сергеев А. С., Захарьев В. М., Гарькавцева Р. Ф., Гинтер Е. К. // ДАН. — 2002. — Т. 383, № 5. — С. 1—4.
10. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы / Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф., Поспехова Н. И., Брюзгин В. В., Карпунин А. В. // Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. — М., 2003. — С. 44—47.
11. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 50 с.
12. 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 / Antoniou A., Pharoah P. D. P., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg Å., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkoski K., Kallioniemi O.-P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D. G., Easton D. F. // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72, N 5. — P. 1117—1130.
13. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer // Prev. Med. — 2011. — Vol. 53, N 3. — P. 127—130.
14. Harris R. E., Lynch H. T., Guirgis H. A. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast // J. Natl. Cancer. Inst. — 1978. — Vol. 60. — P. 955—960.
15. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral Breast Cancer / Fisher E. R., Fisher B., Sass R., Wickerham L. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 3002—3011.
16. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2 / Verhoog L. C., Brekelmans C. T. M., Seynaeve C., Dahmen G., van Geel A. N., Bartels C. C., Tilanus-Linthorst M. M., Wagner A., Devilee P., Halley D. J., van den Ouweland A. M., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 11. — P. 3396—3402.
17. BRCA-associated breast cancer in young women / Robson M., Gilewski T., Haas B., Levin D., Borgen P., Rajan P., Hirschaut Y., Pressman P., Rosen P. P., Lesser M. L., Norton L., Offit K. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, N 5. — P. 1642—1649.
18. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature / Kirova Y. M., Savignoni A., Sigal-Zafrani B., de La Rochefordiere A., Salmon R. J., This P., Asselain B., Stoppa-Lyonnet D., Fourquet A. // Breast Cancer Res. Treat. — 2010. — Vol. 120, N 1. — P. 119—126.
19. Survival and tumour characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1 / Verhoog L. C., Brekelmans C. T. M., Seynaeve C., Van den Bosch L. M., Dahmen G., Van Geel A. N., Tilanus-Linthorst M. M., Bartels C. C., Wagner A., Van den Ouweland A., Devilee P., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 316—321.
20. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / Metcalfe K., Gershman S., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Kim-Sing C., Olopade O. I., Domchek S., McLennan J., Eisen A., Foulkes W. D., Rosen B., Sun P., Narod S. A. // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 104, N 9. — P. 1384—1392.
21. Adami H. O., Bergström 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. — Vol. 55, N 3. — P. 643.
22. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters / Brøt P., de la Rochefordière A., Scholl S. M., Fourquet A., Mosseri V., Durand J. C., Pouillart P., Asselain B. // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13, N 7. — P. 1578—1583.
23. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma / Shahedi K., Emanuelsson M., Wiklund F., Gronberg H. // Cancer. — 2006. — Vol. 106, N 6. — P. 1237—1242.
24. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer / Verhoog L. C., Brekelmans C. T. M., Seynaeve C., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G. M. // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 83, N 3. — P. 384—386.
25. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers / Scheuer L., Kauff N., Robson M., Kelly B., Barakat R., Satagopan J., Ellis N., Hensley M., Boyd J., Borgen P., Norton L., Offit K. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1260—1268.
26. MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) // Lancet. — 2005. — Vol. 365, N 9473. — P. 1769—1778.
27. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / Warner E., Hill K., Causer P., Plewes D., Jong R., Yaffe M., Foulkes W. D., Ghadirian P., Lynch H., Couch F., Wong J., Wright F., Sun P., Narod S. A. // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29, N 13. — P. 1664—1669.
28. Tumor biological Features of BRCA1-induced Breast and Ovarian Cancer / Johansson O. T., Idvall I., Anderson C., Borg Å., Barkardottir R. B., Egilsson V., Olsson H. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33, N 3. — P. 362—371.
29. Pathobiologic Characteristics of Hereditary Breast Cancer / Lynch B. J., Holden J. A., Buys S. S., Neuhausen S. L., Gaffney D. K. // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29. — P. 1140—1144.
30. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002 / Di Leo A., Cardoso F., Durbecq V., Giuliani R., Mano M., Atalay G., Larsimont D., Sotiriou C., Biganzoli L., Piccart M. J. // Int. J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 245—253.
31. Amplification of TOP2A and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations / Hagen A. I., Bofin A. M., Ytterhus B., Maehle L. O., Kjelleveid K. H., Myhre H. O., Moller P., Lonning P. E. // Acta. Oncol. — 2007. — Vol. 46, N 2. — P. 199—203.
32. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis / Lee E. H., Park S. K., Park B., Kim S. W., Lee M. H., Ahn S. H., Son B. H., Yoo K. Y., Kang D. // Breast Cancer Res. Treat. — 2010. — Vol. 122, N 1. — P. 11—25.
33. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden / Johansson O., Ranstam J., Borg A., Olsson H. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 397—404.

34. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations / Rennert G., Bisland-Naggan S., Barnett-Griness O., Bar-Joseph N., Zhang S., Rennert H. S., Narod S. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, N 2. — P. 115—123.
35. Керимов Р. А. Двусторонний рак молочных желез: особенности течения и результаты терапии // *Маммология.* — 2005. — № 1. — С. 36—41.
36. Результаты радикального лечения метастатического рака молочной железы / Маркосян С. И., Лазарев А. Ф., Чурилова Л. А., Кузнецова В. Н., Матяш О. А. // *Сибирский онкол. журн.* — 2008. — № 2. — С. 59—60.
37. Abdalla I., Thisted R. A., Heimann R. The impact of contralateral breast cancer on the outcome of breast cancer patients treated by mastectomy // *Cancer J.* — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 266—272.
38. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update / Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., Offit K., Gershoni R., Daly M., Kim-Sing C., Olsson H., Ainsworth P., Eisen A., Saal H., Friedman E., Olopade O., Osborne M., Weitzel J., Lynch H., Ghadirian P., Lubinski J., Sun P., Narod S. A. // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118, N 9. — P. 2281—2284.
39. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E., Crotty T. P., Myers J. L., Arnold P. G., Petty P. M., Sellers T. A., Johnson J. L., McDonnell S. K., Frost M. H., Jenkins R. B. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, N 2. — P. 77—84.
40. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer / McDonnell S. K., Schaid D. J., Myers J. L., Grant C. S., Donohue J. H., Woods J. E., Frost M. H., Johnson J. L., Sitta D. L., Slezak J. M., Crotty T. B., Jenkins R. B., Sellers T. A., Hartmann L. C. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 19. — P. 3938—3943.
41. High Prevalence of Premalignant Lesions in Prophylactically Removed Breasts From Women at Hereditary Risk for Breast Cancer / Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L. M., Beex L. V., Kiemeneij L. A., Ligtenberg M. J. L., Massuger L. F., Boetes C., Manders P., Brunner H. G. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 41—45.
42. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings / Goldflam K., Hunt K. K., Gershonwald J. E., Singletary S. E., Mirza N., Kuerer H. M., Babiera G. V., Ames F. C., Ross M. I., Feig B. W., Sahin A. A., Arun B., Meric-Bernstam F. // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101, N 9. — P. 1977—1986.
43. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation / Contant C. M., Menke-Pluijmers M. B., Seynaeve C., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G., Verhoog L. C., Tjong Joe Wai R., Eggermont A. M., van Geel A. N. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 28, N 6. — P. 627—632.
44. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy / Geiger A. M., West C. N., Nekhyudov L., Herrinton L. J., Liu I. L., Altschuler A., Rolnick S. J., Harris E. L., Greene S. M., Elmore J. G., Emmons K. M., Fletcher S. W. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 9. — P. 1350—1356.
45. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance / Frost M. H., Slezak J. M., Tran N. V., Williams C. I., Johnson J. L., Woods J. E., Petty P. M., Donohue J. H., Grant C. S., Sloan J. A., Sellers T. A., Hartmann L. C. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 31. — P. 7849—7856.
46. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing / Tercyak K. P., Peshkin B. N., Brogan B. M., DeMarco T., Pennanen M. F., Willey S. C., Magnant C. M., Rogers S., Isaacs C., Schwartz M. D. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 3. — P. 285—291.
47. Goin M. K., Goin J. M. Psychological reactions to prophylactic mastectomy synchronous with contralateral breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1982. — Vol. 70, N 3. — P. 355—359.
48. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer / Boughey J. C., Hoskin T. L., Degnim A. C., Sellers T. A., Johnson J. L., Kasner M. J., Hartmann L. C., Frost M. H. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17, N 10. — P. 2702—2709.
49. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project / Herrinton L. J., Barlow W. E., Yu O., Geiger A. M., Elmore J. G., Barton M. B., Harris E. L., Rolnick S., Pardee R., Husson G., Macedo A., Fletcher S. W. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 19. — P. 4275—4286.
50. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer / Temple W. J., Lindsay R. L., Magi E., Urbanski S. J. // *Am. J. Surg.* — 1991. — Vol. 161. — P. 413—415.
51. Ziegler L. D., Kroll S. S. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1991. — N 14. — P. 451—454.
52. Crane R. Breast Cancer // *Oncology nursing / Otto S. E. (ed.).* — 2nd ed. — St. Louis: Mosby, 1994. — P. 90—129.
53. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? / Reynolds C., Davidson J. A., Lindor N. M., Glazebrook K. N., Jakub J. W., Degnim A. C., Sandhu N. P., Walsh M. F., Hartmann L. C., Boughey J. C. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18, N 11. — P. 3102—3109.
54. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer / Brekelmans C. T., Seynaeve C., Menke-Pluymers M., Brüggewirth H. T., Tilanus-Linthorst M. M., Bartels C. C., Kriege M., van Geel A. N., Crepin C. M., Blom J. C., Meijers-Heijboer H., Klijn J. G. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 3. — P. 391—400.
55. Seynaeve C., Meijers-Heijboer E. J., Menke-Pluymers M. Incidence of contralateral breast cancer and outcome after prophylactic mastectomy (PM) in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer // 38th ASCO meeting, Orlando, USA, 2002. — Abstr. 1702.
56. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers / Van Sprundel T. C., Schmidt M. K., Rookus M. A., Brohet R., Van Asperen C. J., Rutgers E. J., Van't Veer L. J., Tollenaar R. A. // *Br. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 93, N 3. — P. 287—292.
57. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer / Herrinton L. J., Barlow W. E., Yu O., Geiger A. M., Elmore J. G., Barton M. B., Harris E. L., Rolnick S., Pardee R., Husson G., Macedo A., Fletcher S. W. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 19. — P. 4275—4286.
58. Ходорович О. С. Хирургическая профилактика генетически обусловленных форм рака молочной железы у женщин: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М, 2009. — 20 с.
59. Кочанова В. А. Хирургическая профилактика рака молочной железы (показания, результаты и исходы): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Уфа, 2005. — 21 с.

Поступила 01.06.2012

*Yulia Alexandrovna Budik¹, Olga Vladimirovna Krokhina²,
Vladimir Anatolyevich Sobolevsky³, Lyudmila Nikolayevna Lyubchenko⁴*

GENETICALLY ASSOCIATED BREAST CANCER: SPECIFIC FEATURES, SURGICAL PROPHYLAXIS

*¹ Postgraduate Student, Reconstructive and Vascular Surgery Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

*² MD, PhD, Senior Researcher, Reconstructive and Vascular Surgery Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

*³ MD, PhD, DSc, Head, Reconstructive and Vascular Surgery Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

*⁴ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

Address for correspondence: Budik Yulia Alexandrovna, Reconstructive and Vascular Surgery Unit,
General Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh.,
Moscow, RF, 115478; e-mail: budik_yu@mail.ru

This overview describes literature data concerning hereditary breast cancer, common mutations of *BRCA* genes, morphological features and prognosis in genetically associated breast cancer, surgical prophylaxis of breast cancer in populations at high genetic risk, effect of prophylactic mastectomy on statistics, state of the problem in Russia.

Key words: breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*.